

Aus dem Institut für Anästhesie
Direktor: Professor Dr. R. Frey
der Johannes Gutenberg-Universität

Vergleichende Untersuchungen
über die Wirksamkeit von
Mepivacain (Scandicain)
und dem neuen Lokalanästhetikum
Carbostesin (Marcain, Lac 43)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von
Rosemarie Brade
aus Kamenz/Sachsen

Mainz 1966

1967

Aus dem Institut für Anästhesie
Direktor: Prof.Dr.R.Frey
der Johannes Gutenberg-Universität

Vergleichende Untersuchungen
über die Wirksamkeit von
Mepivacain (Scandicain^R)
und dem neuen Lokalanästhetikum
Marcain (Lac 43)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

Vorgelegt von
Rosemarie B r a d e
aus Kamenz/Sachsen

Mainz

1966



Dekan: Professor Dr. L. Diethelm

Referent: Professor Dr. R. Frey

Mündliche Prüfung: 1. und 2. Dezember 1967

MEINEN ELTERN GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis:

I.	Zweck der vorliegenden Arbeit	1
II.	Der Schmerz und die Schmerzbekämpfung insbesondere durch Lokalanaesthetika	1
III.	Pharmakologische Wirkung der Lokalanaesthetika	2
IV.	Chemie und Pharmakologie von Mepivacain und Marcain	4
V.	Methodik	6
	1. Prüfung der Analgesie	9
	2. Prüfung der Motorik	11
	3. Prüfung der vegetativen Funktionen	11
	a) Kontrolle der Temperaturdifferenzen	
	b) Kontrolle der Schweißsekretion	
	Nachweis mit Ninhydrin	
	Nachweis mit Bromcresolgrün	
VI.	V Versuchsergebnisse	19
VII.	Statistische Auswertung	23
	1. Erläuterungen zur Varianzanalyse	23
	2. Beurteilung der Einflußfaktoren	25
	3. Beurteilung der Wechselwirkungen	31
VIII.	Diskussion	34
IX.	Zusammenfassung	42
X.	Literaturverzeichnis	44
XI.	Anhang	51

I. Zweck der vorliegenden Arbeit

Seit einiger Zeit befindet sich das neue Lokalanaesthetikum Marcain, in Deutschland Carbostesin, mit der Arbeitsbezeichnung Lac 43 (1-Butyl-DL-2-piperidincarbon-2,6-dimethylanilidhydrochlorid) in klinischer Prüfung. Es soll die Wirkungsdauer von Marcain mit dem schon länger bekannten Npivacain (Scandicain, Carbocain)-(1-Methyl-DL-2-piperidincarbon-2,6-dimethylanilidhydrochlorid) verglichen werden. Im doppelten Blindversuch wird versucht an Versuchspersonen mit Hilfe der bilateralen Ulnarisblockade eine objektive Aussage über die Wirkungsdauer dieser beiden Medikamente zu machen.

II. Der Schmerz und die Schmerzbekämpfung durch Lokalanaesthetika

Bei den meisten Naturwissenschaftlern und Ärzten besteht darüber Einigkeit, daß der Schmerz der wichtigste Hüter und Bewahrer des Lebens ist (HELLNER, 30). Wenn wir ihn in seiner Vielfalt betrachten, kommen wir immer wieder zu dem Ergebnis, daß der Schmerz eine vitale und lebensnotwendige Reaktion ist (KILLIAN, 37). Obwohl es Krankheiten gibt, bei denen der Schmerz fehlt oder das Schmerzempfinden subjektiv sehr stark ausgeprägt ist, brauchen wir an der biologischen Zweckmäßigkeit des Schmerzes nicht zu zweifeln. Weniger die Krankheit als vielmehr der Schmerz führt den Patienten zum Arzt. Wenn dann der Schmerz wirksam bekämpft werden soll, muß die Ursache des Schmerzes gefunden und die Diagnose gestellt werden.

Eine besondere Rolle spielt die Schmerzbekämpfung bei chirurgischen Eingriffen. Für den Chirurgen besteht eine zwingende Notwendigkeit der Schmerzbekämpfung, weil ohne sie eine störungsfreie Durchführung einer Operation ohne Allgemeinschädigung nicht möglich ist. Deshalb sind sowohl die Allgemeinnarkose als auch die örtliche Betäubung keine Errungenschaften der Neuzeit. Sie haben Vorläufer bis in das Altertum. Es wird sogar berichtet, daß die Geschichte

der Anaesthesie bis in das 3. vorchristliche Jahrtausend zurück zu verfolgen sei. Wir können also feststellen, daß zu allen Zeiten Ärzte bemüht waren, geeignete Mittel und Methoden zu finden, um vor allem den Operationsschmerz zu beseitigen. Obgleich in den letzten Jahrzehnten die Narkosetechnik einen großen Aufschwung nahm, hat die Lokalanästhesie nicht an Bedeutung verloren. Sowohl bei Operationen als auch in der postoperativen Phase und auf dem Gebiet der therapeutischen Blockadebehandlung sind die Lokalanästhetika unentbehrlich geworden.

III. Pharmakologische Wirkung der Lokalanästhetika

Bei der Erregung eines Nerven zeigen sich verschiedene Auswirkungen (KILLIAN, 37):

1. Permeabilitätsänderungen für Kationen
2. Verschiebung der extra- und intrazellulären Kationen (Na^+ , K^+)
3. Depolarisation
4. Zusammenbruch des Membranwiderstandes
5. Auftreten eines Aktionspotentials.

Durch die örtliche Einwirkung eines Lokalanästhetikums wird genau wie beim Anelektrotonus (nach Anlegen einer Gleichstromanode) der Ruhezustand der Membran erhalten. Die Erregungswelle trifft auf einen stabilisierten Membranbezirk, an dem kein Na^+ Einstrom und kein K^+ Austritt, also keine Depolarisation mehr möglich ist. Die Erregungswelle wird unterbrochen und kann nicht mehr über die afferenten Nervenfasern zum Großhirn weitergeleitet und dort als Schmerzempfindung bewußt werden. Lokalanästhetika unterdrücken demnach die Vorgänge der Erregung und Erregungsleitung afferenter Strukturen (ZIPF, 68 und FLECKENSTEIN, 20). (Abb. 1). Neben dem bioelektrischen Wirkungsmechanismus rufen die Lokalanästhetika auch biochemische Veränderungen hervor. Aufgrund ihrer Lipidlöslichkeit dringen sie in die Nervenfasern ein und rufen in den Zellen eine reversible, ultramikroskopische Ausflockung von Protein hervor. Der Stoffwechsel der Zellen wird herabgesetzt, was sich an dem sinkenden O_2 -Verbrauch und an der geringen Produktion von CO_2

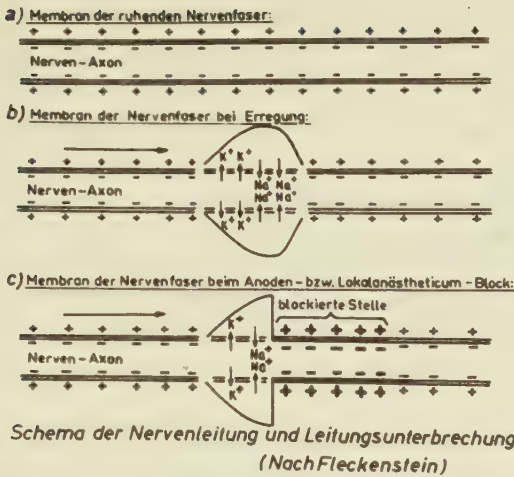


Abb. 1: Schema der Unterbrechung der Nervenleitung

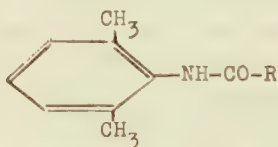
zeigt (FREY, 25, KILLIAN, 27).

Die pharmakologische Wirkung der Lokalanaesthetika wird hervorgerufen durch einen Prozeß, der bedingt ist durch verschiedene Vorgänge wie Resorption, Transport und Verteilung im Organismus, Anreicherung am Wirkungsort und der Permeabilitätsänderung für Kationen. Die Wasser- und Lipoidlöslichkeit der Lokalanaesthetika, der pH-Wert, die Diffusionsfähigkeit in den Körper- und Zellflüssigkeiten, ihr Durchgang durch die Zellmembranen, die Absorbierbarkeit an gelöste Körperstoffe oder an feste Strukturen sind Stoffeigenschaften von größter Bedeutung für die sich abspielenden Vorgänge (KILLIAN, 37).

Um ein Lokalanästhetikum in den klinischen Gebrauch einzuführen, bedarf es einer eingehenden Prüfung. Neben der Feststellung der Toxizität, der anaesthetischen Wirksamkeit und der aus beiden resultierenden therapeutischen Breite kommt der lokalen Verträglichkeit und Gewebsfreundlichkeit eine bedeutende Rolle zu. Die Anaesthesia muß reversibel sein und Nervenläsionen müssen vermieden werden. Außerdem soll sie schmerzfrei sein, also keine anaesthesia dolorosa hervorrufen. Erst wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, können lokal begrenzte Bezirke anaesthetisiert werden, ohne daß andere Teile des Nervensystems in Mitleidenschaft gezogen werden (BONICA, 6).

IV. Chemie und Pharmakologie von Mepivacain und Marcain

Marcain ist eine Weiterentwicklung von Mepivacain, welches 1956 von af Ekenstam et al. (14) synthetisiert wurde. Mepivacain gehört in der Einteilung der Lokalanästhetika nach Frøy (25) in die Gruppe der gemischten stickstoffhaltigen Verbindungen, deren Untergruppe die Derivate des Diäthylamino-2,6-dimethylacetat-anilid sind. Diese Verbindungen weichen in der chemischen Grundstruktur von den bisher bekannten Lokalanästhetika ab; sie haben die Grundformel:

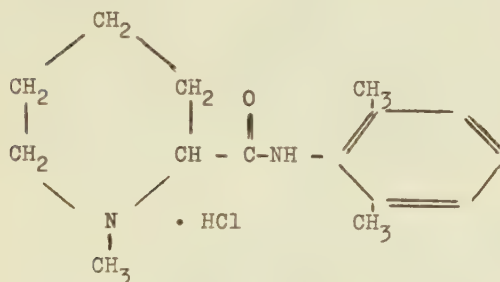


Gemeinsam ist diesen Verbindungen - außer Mepivacain gehört hierher Lidocain und Citanest - der Amidcharakter der Zwischenkette. Die Abkömmlinge des Procain sind Ester der p-Aminobenzoesäure.

Mepivacain (1-Methyl-DL-2-piperidincarbon-2,6-dimethylanilidhydrochlorid) entstand durch Amidierung mit einem aromatischen Amin (R_2) und durch Alkylierung (R_1) des

Piperidin - N./Marcain (1-Butyl-DL-2-piperidincarbon-2,6-dimethylanilidhydrochlorid) unterscheidet sich vom Mepivacain nur dadurch, daß es an Stelle der Methyl- eine Butylgruppe trägt.

Mepivacain:



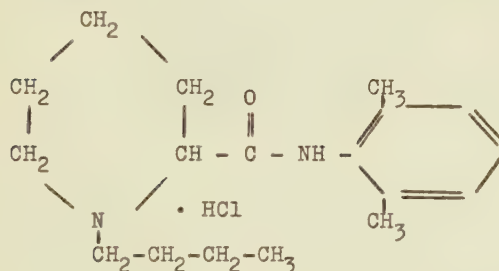
Molekulargewicht:

282,8

Schmelzpunkt:

255 - 262° C

Marcain:



Molekulargewicht:

324,9

Schmelzpunkt:

258° C

Abb. 2: Strukturformel von Marcain und Mepivacain

Mepivacain hat ein Molekulargewicht von 282,8 und der Schmelzpunkt liegt bei 255 - 262° C. Es wird im Körper nicht aufgespalten und verläßt den Organismus unverändert über die Nieren (af EKENSTAM, 15).

Das Molekulargewicht von Marcain beträgt 324,9, der Schmelzpunkt liegt bei 258° C. Das Hydrochlorid ist gut wasserlöslich und kann autoklaviert werden. Der pH der mit Adrena-

lin versetzten Lösung liegt bei 3,5 (HENN, 32).

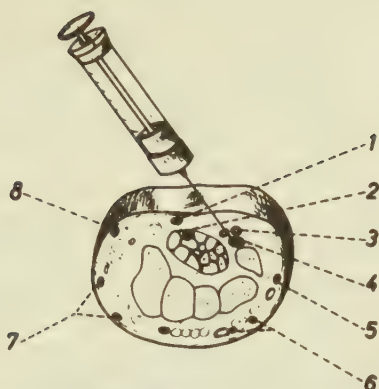
Bei der Untersuchung der Toxizität von Marcain (HENN, 32) ergaben sich Werte, die der Toxizität von Pantocain entsprechen und etwa viermal höher sind als bei Mepivacain. Die Krampfdosis (CD_{50}) lag bei Marcain höher als bei Pantocain. Pathologische Gewebsreaktionen wurden bei Mepivacain 3,5 % mit Adrenalin 1 : 100 000 beobachtet, während sie bei Marcain 0,7 % mit Adrenalin 1 : 100 000 auftraten. Nach der Injektion von Marcain 0,25 % und 0,5 % mit Adrenalin 1 : 200 000 in den N. ischiadicus des Kaninchens wurden nach 4 und 8 Stunden weder intra- noch perineurale Schädigungen festgestellt.

V. Methodik

BONICA (6) wies auf die Schwierigkeiten hin, die sich bei einer objektiven Beurteilung von Lokalanaesthetika ergeben. ALBERT und LÖFSTRÖM (2) empfahlen 1961 zur objektiven Beurteilung der Wirkungsdauer von Lokalanaesthetika die bilaterale Ulnarisblockade. Es ist eine Methode, die es erlaubt, Lokalanaesthetika im doppelten Blindversuch zu untersuchen. In unseren Versuchen wurde die Ulnarisblockade am Handgelenk durchgeführt. Eine Anaesthesie im Ellenbogenbereich und höher schaltet die gesamte Gruppe der Beuger und Strecker, zum Teil auch der Pronatoren und Supinatoren aus. Bei der Blockade am Handgelenk bleiben diese Muskeln in Funktion, nur die kleinen Handmuskeln werden blockiert. Für exakte Ergebnisse reicht deshalb die Ulnarisblockade am Handgelenk aus.

Nachdem das Injektionsgebiet und die Umgebung mit 70 %igem Alkohol desinfiziert und mit sterilen Tüchern abgedeckt war, wurde mit einer feinen Kanüle etwa 1 cm proximal des Os pisiforme und unmittelbar an der radialen Seite der Sehne des M. flexor carpi ulnaris eingegangen. (s. Abb. 3)

Bei Punktion des N. ulnaris traten deutliche Paraesthesien auf der gesamten volaren Seite des Hypothenar auf, die bis in die Kleinfingerkuppe ausstrahlten. Das Auftreten der Paraesthesien war ein sicheres Zeichen, daß sich die In-



**Schema einer Blockade des N. ulnaris
am Handgelenk**

- 1 Palmarast des N. medianus**
- 2 N. medianus**
- 3 A. ulnaris**
- 4 N. ulnaris**
- 5 R. superf. des N. ulnaris**
- 6 Dorsale Äste des N. ulnaris**
- 7 Hautäste des N. radialis**
- 8 N. cut. antibrachii lat.**

Abb. 3

jektionsnadel im N. ulnaris befand. Um eine intravasale Injektion auszuschließen, wurde vor der Injektion des Lokalanästhetikums in zwei Ebenen aspiriert. Danach wurden 2 ml des Medikamentes injiziert (FREY, 25, NOLTE, 49).

Bei der Planung der Versuche beachteten wir bestimmte Fehlerquellen (z.B. Versuchstage, Versuchspersonen), die bei der Materialgewinnung nicht vermieden werden können, aber mit Hilfe einer statistischen Auswertungsmethodik nachträglich ausgeschaltet werden sollen (KOLLER, 43). Wir wählten

die gleiche Anzahl männlicher und weiblicher Versuchspersonen aus, um bei der statistischen Auswertung einen Vergleich zwischen den Geschlechtern durchführen zu können. An 6 männlichen und 6 weiblichen, gesunden Versuchspersonen im Alter von 21 - 28 Jahren wurden unter gleichbleibenden Versuchsbedingungen im doppelten Blindversuch folgende Lokalanästhetika untersucht:

- 1) Marcain 0,25 %
- 2) Marcain 0,25 % mit Adrenalin 1 : 200 000
- 3) Mepivacain 1 %
- 4) Mepivacain 1 % mit Adrenalin 1 : 200 000

Um mit äquipotenten Dosen (BONICA, 6) arbeiten zu können, wurde dem 1 %-igen Mepivacain das 0,25 %ige Marcain gegenübergestellt, weil die Toxizität von Marcain viermal höher ist als die des Mepivacain (HENN, 32). Aufgrund der vorliegenden zahlreichen vergleichenden Untersuchungen von Mepivacain mit Procain und Tetracain kann Mepivacain als standardisiert angesehen werden. Deswegen verzichten wir auf ein Placebo.

Die Ulnarisblockade wurde so angelegt, daß bei der gleichen Versuchsperson zum gleichen Zeitpunkt an der einen Hand Marcain 0,25 % und an der anderen Hand Mepivacain 1 % jeweils 2 ml injiziert wurde. Nach 8 Tagen wurden die Versuche mit Marcain 0,25 % mit Adrenalin 1 : 200 000 und Mepivacain 1 % mit Adrenalin 1 : 200 000 wiederholt. Durch den Adrenalinzusatz wurde eine Vasokonstriktion erzeugt. Diese führte zu einer lokalen Minderdurchblutung und bewirkte eine längere Dauer der Anaesthesie und setzte die allgemeine Toxizität des Lokalanästhetikums herab, weil dieses nur langsam in den allgemeinen Kreislauf gelangen konnte (KUSCHINSKY, 38). Bei unseren Versuchen interessierte uns die Beeinflussung der Anaesthesiedauer durch den Adrenalinzusatz.

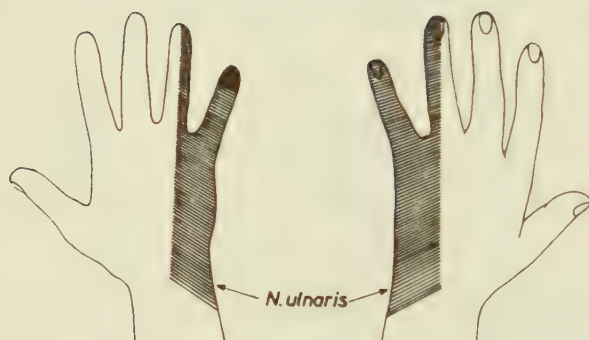
Die Blockade wurden von einem Untersucher angelegt und alle Messungen wurden von einer anderen Person durchgeführt.

Dabei war allen Beteiligten unbekannt, mit welchem Medikament die Blockade gelegt wurde. Im Abstand von 10 Minuten wurde in der 1. Stunde nach der Injektion der Lokalanästhetika gemessen, in den nächsten 3 Stunden wurde alle 20 Minuten und danach in halbstündigen Intervallen gemessen.

Bei der Auswahl der Methoden ließen wir uns davon leiten, alle Faseranteile des N. ulnaris, also sensible, motorische und vegetative, zu erfassen und zu prüfen, ob und wie lange sie blockiert werden. Außerdem wollten wir zu möglichst objektiven Ergebnissen kommen. Aus diesem Grunde prüften wir nicht nur die Analgesie, die ja immer subjektiv empfunden wird, sondern auch die Motorik, die Schweißsekretion und die Temperaturdifferenz zwischen dem blockierten 5. Finger und dem nicht blockierten 2. Finger derselben Hand.

1. Prüfung der Analgesie:

Die sensiblen Fasern des N. ulnaris kommen aus dem Fasciculus ulnaris des Plexus brachialis. Er verläuft mit der A. axillaris, verläßt diese bald und zieht mit dem caput ulnare des M. triceps abwärts zum Epicondylus humeri ulnaris, läuft im Sulcus nervi ulnaris und tritt zwischen den beiden Köpfen des M. flexor carpi ulnaris hindurch auf die volare Fläche des Unterarmes und verläuft hier mit der A. ulnaris abwärts zum Handgelenk. Über dem Lig. carpi transversum, dicht neben der radialen Seite des Os pisiforme teilt er sich in seine beiden Endäste. Für die sensible Innervation ist der Ramus superficialis nervi ulnaris ausschlaggebend. Er teilt sich in 3 Nn. digitales volares proprii, von denen zwei den 5. Finger und einer die ulnare Seite des 4. Fingers versorgen. Die autonome Zone des sensiblen Versorgungsgebietes des N. ulnaris ist der 5. Finger. Aus diesem Grunde prüften wir die Analgesie am Endglied des 5. Fingers (RAUBER-KOPFSCH, 55). (Abb. 4)



Sensibles Versorgungsgebiet des N. ulnaris

**Dunkles Areal = Stelle der minimalsten Sensibilitätsstörung bei
Läsion des entsprechenden Nerven**

Abb. 4

Wir benutzten das Algesiometer nach Kaltenbach, ein drehbleistiftähnliches Instrument, bei dem an der Spitze, nach oben durch eine Feder elastisch fixiert, eine dünne Stahlnadel herausragt. Beim Aufsetzen auf die Haut schiebt sich die Nadelspitze in den Stift zurück. Entsprechend der regulierbaren Einstellung der Feder ist ein mehr oder minder starker Druck nötig, um die Nadel in den Stift zurückzudrücken. Schmerzempfindung und Einstellung der Feder stehen in einem direkten Verhältnis. Ist die Feder auf geringen Druck eingestellt, wird das Schmerzempfinden ebenfalls gering sein und umgekehrt. Wir benutzten bei allen Versuchen die stärkste Einstellung, Reizstärke 7, was einem Druck von $2\,670\text{ g/mm}^2$ entspricht. 10 Minuten nach Anlegen

der Blockade wurde mit den Messungen begonnen und bei Eintritt der vollständigen Regression der Schmerzempfindung aufgehört.

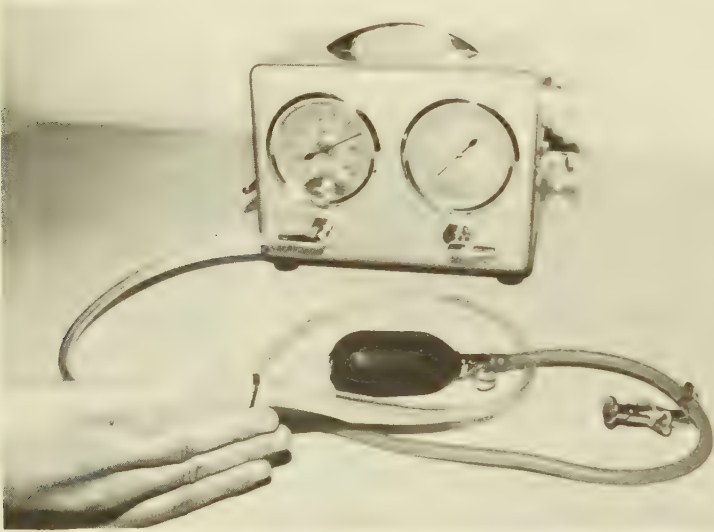
2. Prüfung der Motorik:

Die motorischen Fasern des N. ulnaris kommen ebenfalls aus dem Plexus brachialis und verlaufen ebenso wie die sensiblen Fasern. Für die motorische Innervation der Hand ist jedoch weniger der Ramus superficialis verantwortlich, er gibt lediglich einen Ast zum M. palmaris brevis ab, als vielmehr der Ramus profundus nervi ulnaris. Er versorgt alle Muskeln des Kleinfingerballens, außerdem die Mm. interossei, ebenso die Mm. lumbricales III et IV, den M. adductor pollicis und den tiefen Kopf des M. flexor pollicis brevis (RAUBER-KOPSCH, 55). Bei einer Blockierung des N. ulnaris am Handgelenk ist also zu erwarten, daß die Adduktion und Abduktion des 5. Fingers nicht mehr möglich sein wird. Um diesen Funktionsausfall nachzuweisen, modifizierten wir den Motility-Test von MOBERG (46). Wir benutzten einen zylinderförmigen, dünnwandigen Ballon, der einen konstanten Innendruck (20 cm H₂O-Säule) hatte und an ein Manometer angeschlossen war (nach DOWICZAK). Dieser Ballon wurde zwischen den 4. und 5. Finger gelegt. Bei den Versuchen wurde die jeweilige Hand mit der radialen Kante des Zeigefingers auf die Tischplatte aufgesetzt und der gestreckte 3. und 4. Finger gegen den aufliegenden 2. Finger gedrückt. Bei der anschließenden Adduktion des 5. Fingers konnten die Druckveränderungen im Ballon am Manometer abgelesen werden. Beim unblockierten 5. Finger waren Druckveränderungen bis zu 70 cm H₂O-Säule zu messen, hingegen waren beim blockierten Finger keine Druckänderungen feststellbar. Die Motorik wurde so lange geprüft, bis der Ausgangswert wieder erreicht war (Abb.5).

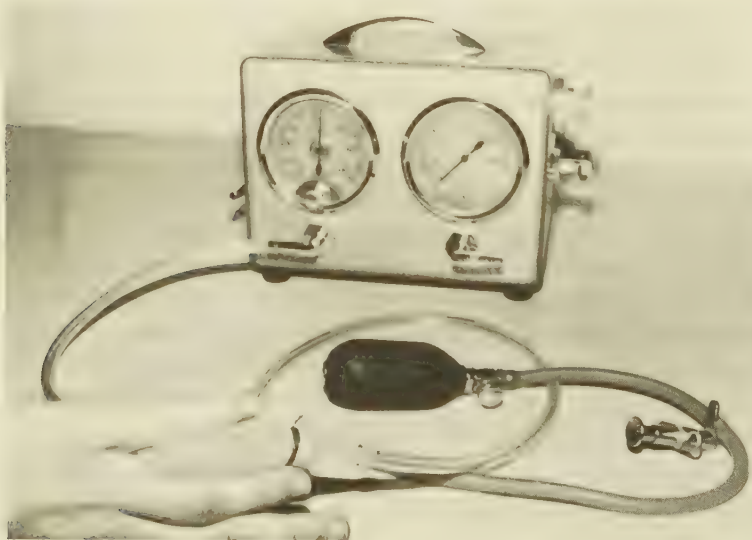
3. Prüfung der vegetativen Funktionen:

Die visceralen Organe der Haut, Gefäße, Schweißdrüsen und Arrectores pilorum werden am Arm vom cervico-thorakalen Sympathicus mit praeganglionären Fasern aus C₃ - Th₁ und

Abb. 5: Messen des Ausfalles der Motorik



a) Prüfung der groben Kraft vor der Blockade des N. ulnaris



b) Prüfung der groben Kraft während der Blockade des N. ulnaris.

postganglionären Fasern aus dem entsprechenden Grenzstrangganglien innerviert (MONNIER, 48). Es handelt sich um eine ausgesprochen segmentale, den Spinalnerven entsprechende Innervation. Die Blockierung der sympathischen Nervenfasern oder des cervicalen oder thorakalen Grenzstranges hat eine Vasodilatation und Abnahme bzw. Sistieren der Schweißsekretion zur Folge (MONNIER, 49).

Das parasympathische Innervationssystem hat einen ähnlichen Bauplan wie das sympathische Nervensystem. Wir finden wiederum eine Aufteilung in praeganglionäre und postganglionäre Nervenfasern. Jedoch ist die parasympathische Innervation der oberen und unteren Extremitäten nicht bewiesen (MONNIER, 48). Die vasodilatatorische Innervation besteht hauptsächlich aus sympathischen Fasern.

Besonders wichtig ist die efferente Innervation der Blutgefäße durch das periphere vegetative Nervensystem. Sie erfolgt im Prinzip in der gleichen Weise wie bei den Gefäßen anderer Organe. Die kleinen Arterien und Arteriolen weisen eine besonders reichliche Versorgung mit vegetativen Fasern auf. Dadurch kommen die nervösen Einflüsse hier besonders zur Geltung. Die Gefäße der Haut antworten auf sympathische Reize immer mit Vasokonstriktion. Die Frage nach der Existenz gefäßerweiternder Nervenfasern für die Hautgefäße ist nicht endgültig zu beantworten (SCHAEFER, 59, **SCHOOP**, 61). Die Änderung der Durchblutung erfolgt durch eine Zu- oder Abnahme des sympathischen Vasokonstriktorentonus. Die konstriktorische Erregbarkeit hat an den Akren der Extremitäten ihre größte Wirksamkeit. Durch die zahlreichen arteriovenösen Anastomosen, die besonders empfindlich sind auf nervale Reize, sind vasomotorische Spontanschwankungen der Durchblutung an den Fingern besonders ausgeprägt. Diese Schwankungen sind bei einer Raumtemperatur von 25 - 30° C am größten (RATSCHOW, 54) und die Hautgefäße befinden sich im Zustand stärkster Reaktionsbereitschaft. Nach Ausschaltung des Sympathicus verschwinden die Spontanschwankungen und die normale Gefäßversorgung ist aufgehoben (**SCHOOP**, 61). Die Hautdurchblutung steigt stark an (LOEB, SCHUPPLI, ZIEGLER, 45).

Bei der Blockade des N. ulnaris fällt die sympathische Innervation aus. Es kommt zu einer Weitstellung der Gefäße. Da die Durchblutungsgröße abhängig ist von der Weite der Arterien, Arteriolen und Venolen, und die Durchblutungsgröße dieser Gefäße nach SPALTEHOLZ (62) vorwiegend die Hauttemperatur bestimmt, ist eine Erhöhung der Hauttemperatur anzunehmen.

a) Kontrolle der Temperaturdifferenzen:

Die Kontrolle der Temperatur geschah mittels eines Elektrothermometers, dessen Elektrode waagrecht auf die Fingerkuppe des 5. Fingers aufgelegt wurde. Als Vergleich wurde die Fingerkuppe des 2. Fingers benutzt. Die Messungen wurden beendet, wenn die Temperaturdifferenz zwischen dem blockierten und unblockierten Finger nicht größer als $1,5^{\circ}$ C war. Die Versuchspersonen wurden angehalten, den Raum nicht zu verlassen, um gleichbleibende Versuchsbedingungen zu erhalten (BONICA, 6).

b) Prüfung der Schweißsekretion:

Weiterhin sollte festgestellt werden, ob es auch zum Sistieren der Schweißsekretion kommt. Die Schweißdrüsen der Hand sind ekkrin, sie sezernieren ohne Verbrauch ihres Zellkörpers. Sie sind von einem Kapillarnetz und von vegetativen Fasern umspinnen, die zum Sympathicus gehören, aber cholinerg sind. Bei Injektion von Adrenalin kommt es deshalb zu einer Vasokonstriktion und Piloerektion, jedoch zu keinem Schweißausbruch.

Nachweis mit Bromocresolgrün

Wir gingen von der Überlegung aus, daß der pH-Wert des Schweißes bei der Sekretion verändert wird. Frisch sezernierter Schweiß zeigt immer eine saure Reaktion. Der pH-Wert von ekkrinem Schweiß liegt bei pH 3,8 - 5,6 (GOTTRON, 29). Die Azidität des Schweißes wird zu einem großen Teil durch den Gehalt an Milchsäure bestimmt (250 - 300 mg %), die zur Hälfte in freier Form vorliegt. Der hohe Gehalt an Milchsäure stammt aus dem Abbau von Glykogen in den Schweißdrüsen.

Der saure pH wird weiterhin beeinflusst durch den Gehalt an Fettsäuren, Ameisen-, Essig-, Propion-, Butter- und Valeriansäure. Für die Erhaltung des sauren Milieus spielen außerdem die wasserlöslichen Kationen Na^+ und K^+ als Anion Cl^- die α -Pyrrolidoncarbonsäure eine Rolle (PASCHER und SPIER, 53/54). Wenn nach einer Blockade die Schweißsekretion wieder einsetzt, müßte es direkt proportional zum Wiedereintreten der Schweißsekretion zu pH-Verschiebungen in den sauren Bereich kommen. Wir wählten nach mehreren Vorversuchen den Indikator Bromcresolgrün aus, der einen Umschlagbereich bei pH 3,8 - 5,4 von gelb nach violett hat, welches den pH-Schwankungen des Schweißes entspricht.

Nachweis mit Ninhydrin:

Bei der Sekretion der Schweißdrüsen werden unter anderem stickstoffhaltige Stoffe ausgeschieden wie Ammoniak, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und Aminosäuren. Die Aminosäuren machen quantitativ den größten Anteil aus. WOHNLICH (68) berichtet über den Nachweis folgender Aminosäuren im Schweiß: Glycin, Glutaminsäure, Alanin, Serin, Threonin, Valin, Leucin, Asparaginsäure, Prolin, Arginin, Tyrosin, Lysin, Tryptophan, Histidin und Methionin. Über die Herkunft der Aminosäuren gehen die Meinungen auseinander. Nach Rothmann (59) stammen sie aus der Sekretion der Schweißdrüsen, während SPIER und PASCHER (53) wie auch SZAKALL (64) für eine epidermale Genese der Aminosäuren eintreten. Unabhängig davon wurde der Ninhydrintest, der auf dem Nachweis N-haltiger Substanzen im Schweiß beruht, von MOBERG (46) als objektive Methode zur Bewertung der Wirkungsdauer von Lokalanaesthetika bei der Blockierung von Nerven empfohlen und auch von anderen Autoren (DHUNER, EDSHAGE und WILHELM, 13) bestätigt. MOBERG (46) beschrieb den Ninhydrin-Finger-Printing-Test. Er tränkt weißes Papier mit einer Ninhydrinlösung. Der Finger muß mit einem kräftigen Druck auf das Papier von der einen auf die andere Seite abgerollt werden. Wenn die

Schweißdrüsen sezernieren, entstehen durch die im Schweiß enthaltenen Aminosäuren violette Punkte auf dem ninhydrin-getränkten Papier. Sistiert die Schweißsekretion, dann bleibt das Papier weiß.

Bei unseren Versuchen wurde sowohl beim Nachweis der Schweißsekretion mit Bromcresolgrün als auch mit Ninhydrin der jeweilige Indikator nach sorgfältigem Abwaschen der Haut mit Wurzelbürste und Wasser ohne Seife, weil durch die alkalische Seife der pH verschoben würde, und einer nochmaligen Reinigung des Blockadegebietes mit 70 %-igem Alkohol nach Eintritt der Blockierung der Schweißsekretion mit Hilfe eines feinen Pinsels auf die volare Fläche des kleinen Fingers gleichmäßig aufgetragen (Abb. 6). Dieses mit dem Indikator markierte Gebiet wurde um pH-Veränderungen und Aminosäurenüberwanderung von außen zu verhindern mit Nobekutan besprüht. Nobekutan ist atmungsaktiv und pH-neutral (KUSCHINSKY, 39).

Den Eintritt der Blockade der Schweißsekretion stellten wir folgendermaßen fest: Unmittelbar nach Injektion des Lokalanästhetikums wurden in gewissen Zeitabständen (10 Minuten) die Indikatoren strichförmig und abwechselnd auf den Hypothenar aufgetragen und zwar so lange, bis kein Farbumschlag mehr festzustellen war. Bei diesem Verfahren mußte darauf geachtet werden, daß vor jedem erneuten Auftragen eines Indikators die betreffende Stelle nochmals mit 70 %-igem Alkohol gereinigt wurde, um den in der Zwischenzeit aufgetretenen Schweiß zu entfernen. Das Ausbleiben des Farbumschlages (Ninhydrin bleibt farblos, Bromcresolgrün bleibt violett) zeigt den Beginn der Blockade der Schweißsekretion an (Abb. 6). Das Ende der Blockade der Schweißsekretion deutete sich an der volaren Fläche des 5. Fingers dadurch an, daß bei Ninhydrin eine violette Färbung und bei Bromcresolgrün ein Farbumschlag nach gelb eintrat. Bei Verwendung von Bromcresolgrün konnte man bei genauer Beobachtung bemerken, daß sich kleine gelbe

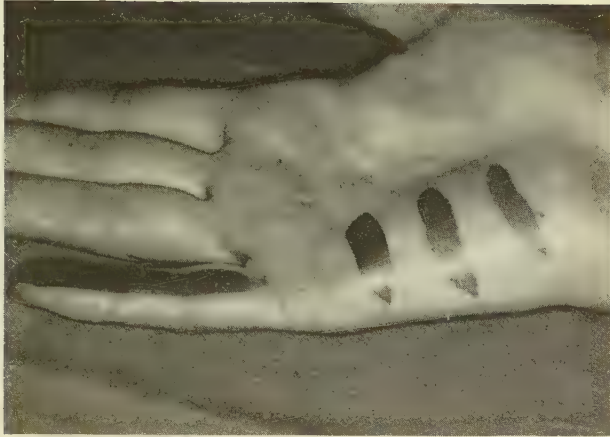


Abb. 6: Sistieren der Schweißsekretion nach der ersten Prüfung:

Ninhydrin: farblos (auf dem Bild nicht sichtbar)
Bromkressolgrün: violette Farbe

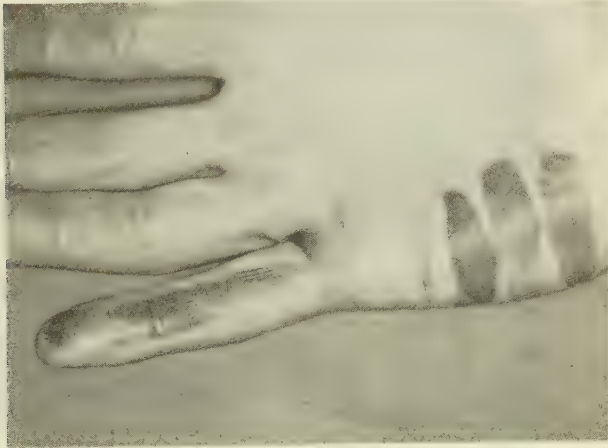


Abb. 7: Einsetzen der Schweißsekretion nach der Blockade
Ninhydrin beginnt sich violett anzufärben
Bromkressolgrün beginnt sich leicht gelb zu verfärben

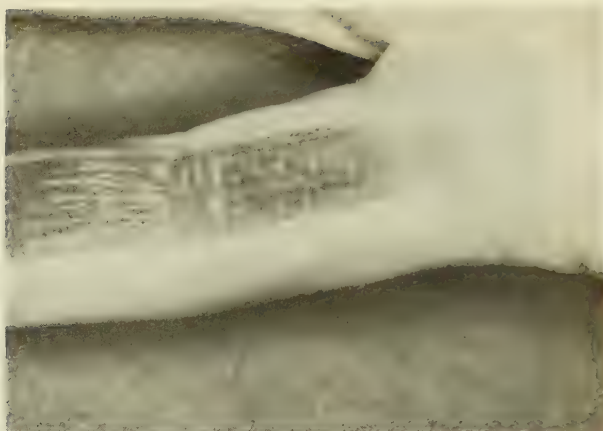


Abb. 8: Beginn des Schwitzens

Während des Schwitzens kommt es zu einer allmählichen Gelbfärbung von Bromkresolgrün, hervorgerufen durch Verschiebung des pH-Wertes.

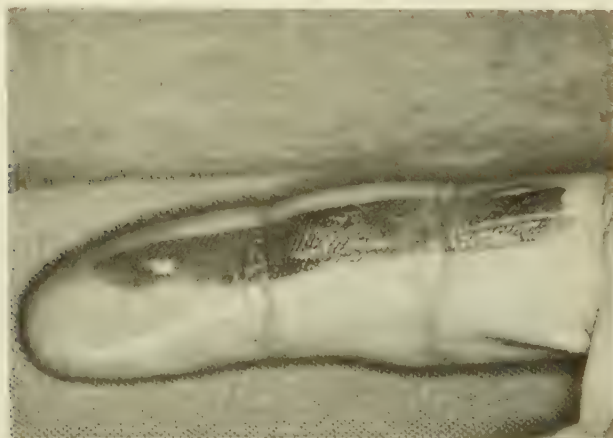


Abb. 9: Nach einiger Zeit zeichnet sich ein Farbumschlag ab.

Höfe um die Poren der Ausführungsgänge der Schweißdrüsen bildeten, die dann miteinander konfluieren (Abb. 7 - 9).

VI. Versuchsergebnisse:

Nach der Ulnarisblockade wurden verschiedene Zeitparameter bestimmt, deren Kriterien die komplette Analgesie, der Ausfall der Motorik, das Sistieren der Schweißsekretion und eine Temperaturerhöhung von mindestens 5° zwischen dem blockierten und nichtblockierten 5. Finger waren. Einen Überblick über die erhaltenen Werte geben die folgenden Tabellen:

Versuchsperson	weiblich						männlich						Mittelwert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
Mepivacain 1 %	50	110	110	60	50	100	50	40	40	50	40	70	64
Marcaïn 0,25 %	210	410	280	120	250	220	140	180	200	140	530	280	246
Mepivacain 1 % + Adrenalin 1 : 200 000	170	140	130	30	170	260	230	150	130	130	130	180	163
Marcaïn 0,25 % + Adrenalin 1 : 200 000	440	510	390	390	470	500	230	620	560	360	510	480	460

Tabelle 1: Komplette Analgesie (Dauer in Minuten).

Versuchs- person	weiblich						männlich						Mittel- wert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
Mepivacain 1 %	60	150	130	60	70	80	30	50	70	50	70	70	74
Marcain 0,25 %	290	370	340	210	340	250	170	190	280	250	500	280	289
Mepivacain 1 % + Adrenalin 1 : 200 000	130	180	150	70	390	170	230	70	180	210	230	210	185
Marcain 0,25 % + Adrenalin 1 : 200 000	230	570	420	430	480	180	320	520	560	430	470	230	403

Tabelle 2: Ausfall der Motorik (Dauer in Minuten).

Versuchs- person	weiblich						männlich						Mittel- wert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
Mepivacain 1 %	30	115	110	50	40	40	40	30	30	30	40	80	54
Marcain 0,25 %	230	400	260	140	240	160	150	180	170	200	390	170	224
Mepivacain 1 % + Adrenalin 1 : 200 000	150	160	120	30	140	190	90	140	70	110	170	200	130
Marcain 0,25 % + Adrenalin 1 : 200 000	250	540	260	340	460	250	230	420	380	430	430	340	360

Tabelle 3: Sistieren der Schweißsekretion (Dauer in Minuten).

Versuchs- person	weiblich					männlich							Mittel- wert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
Mepivacain 1 %	110	195	170	110	110	160	100	90	70	110	60	140	118
Marcain 0,25 %	330	500	390	240	380	320	180	210	270	240	570	330	330
Mepivacain 1 % + Adrenalin 1 : 200 000	250	200	180	70	230	270	270	170	200	350	280	310	231
Marcain 0,25 % + Adrenalin 1 : 200 000	470	570	480	370	540	540	360	690	600	470	550	620	521

Tabelle 4: Dauer der Temperaturdifferenz in Minuten

Für die Dauer vom Anlegen der Blockade bis zur vollständigen Analgesie (Latenzzeit) bekamen wir sehr unterschiedliche Werte. Mitunter trat eine vollständige Analgesie sofort nach der Blockade ein, teilweise dauerte es länger als eine Stunde. Die Werte sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Versuchs- person	weiblich					männlich							Mittel- wert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
Mepivacain 1 %	10	10	10	10	20	30	10	20	10	20	20	20	15
Marcain 0,25 %	80	20	20	40	40	10	20	20	20	80	10	20	31
Mepivacain 1 % + Adrenalin 1 : 200 000	10	20	10	20	10	10	10	10	30	10	10	10	13
Marcain 0,25 % + Adrenalin 1 : 200 000	10	10	30	20	10	10	10	10	10	80	70	50	26

Tabelle 5: Dauer (in Minuten) von der Blockade bis zur kompl. Analgesie

Ähnliches wie bei der Latenzzeit für Analgesie beobachteten wir für die Zeit bis zum Sistieren der Schweißsekretion. Diese Ergebnisse sind aus der Tabelle 6 ersichtlich:

Versuchsperson	weiblich					männlich							Mittelwert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
Mepivacain 1 %	20	10	10	10	20	10	10	10	10	30	10	10	13
Marcaïn 0,25 %	20	10	20	60	20	80	10	10	20	30	10	40	27
Mepivacain 1 % + Adrenalin 1 : 200 000	10	10	20	30	10	20	10	20	20	10	10	10	15
Marcaïn 0,25 % + Adrenalin 1 : 200 000	10	10	20	30	10	20	10	10	10	30	50	60	22

Tabelle 6: Dauer (in Minuten) bis zum Sistieren der Schweißsekretion

Für die Regressionszeit, die Zeit vom Wiederauftreten der ersten Schmerzperzeption bis zur vollständigen Restitution der Schmerzempfindung bekamen wir folgende Werte:

Versuchsperson	weiblich					männlich							Mittelwert
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
Mepivacain 1 %	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	30	20
Marcaïn 0,25 %	30	30	30	20	30	30	20	30	20	20	30	30	27
Mepivacain 1 % + Adrenalin 1 : 200 000	30	20	20	20	20	30	30	20	20	20	20	30	23
Marcaïn 0,25 % + Adrenalin 1 : 200 000	20	30	30	20	30	30	30	30	30	20	60	60	32

Tabelle 7: Regressionszeit (in Minuten)

VII. Statistische Auswertung:

Um die Unterschiede in der Wirkungsdauer zwischen den Medikamenten als statistisch gesichert bezeichnen zu können, schlossen wir eine statistische Auswertung in Form der mehrfachen Varianzanalyse an.

Bei unserer Versuchsanordnung folgen alle Zeitparameter einer logarithmischen Normalverteilung (WARKOTSCH, 66). Deshalb wurden alle Berechnungen mit den Logarithmen der Messwerte durchgeführt. Die wieder in Minuten umgerechneten Ergebnisse ergeben die geometrischen Mittelwerte, welche kleiner sind als die arithmetischen Mittelwerte. Bei unserer folgenden Auswertung beziehen wir uns immer im Gegensatz zu den Tabellenwerten der Versuchsergebnisse auf das geometrische Mittel.

1. Erläuterungen zur mehrfachen Varianzanalyse mit partiell-hierarchischer Anordnung

Die Varianzanalyse ist ein Verfahren, welches die Beurteilung mehrerer, einen Messwert gleichzeitig beeinflussender Faktoren erlaubt. Unter der Varianz versteht man das Quadrat der Streuung:

$$s^2 = \frac{(x_1 - \bar{x})^2}{n - 1}$$

$(x_1 - \bar{x})^2$ = Summe der Quadrate der Einzelabweichungen vom Mittelwert.

$n - 1$ = Freiheitsgrade = Anzahl der Beobachtungen - 1.

Der Varianzanalyse liegen folgende Gedanken zugrunde: Die Varianzen mehrerer Einflußfaktoren verhalten sich additiv. Deshalb ist die Zerlegung der Gesamtvarianz in mehrere, durch die Faktoren bedingten Komponenten möglich. Die Varianzanalyse prüft, ob die Mittelwerte eines Faktors übereinstimmen, wobei die Prüfung für die einzelnen Faktoren

unabhängig voneinander erfolgt.

Bei der Varianzanalyse werden mehrere Modelle und Anordnungen unterschieden. Bei unserer Versuchsanordnung handelt es sich um ein gemischtes Modell mit partiell-hierarchischer Anordnung (DUDECK, 14). Modell und Anordnung bestimmen, welche Varianzen im korrekten F-Test miteinander verglichen werden müssen. Die korrekten F-Test's sind im Anhang (Spalte: F-Test) ersichtlich. Der Quotient dieser Varianzen wird mit den Werten der theoretischen F-Verteilung verglichen (DUDECK, 14). Kommt man zu dem Ergebnis, daß der Quotient F kleiner ist als der entsprechende Wert der F-Verteilung mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,05$, dann kann man sagen, daß die Varianz zwischen den Gruppen nicht gesichert größer ist als die durch den Versuchsfehler bedingte Varianz, d.h., die Mittelwerte stimmen überein. Ein Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppen läßt sich nicht nachweisen. Bekommen wir einen F-Wert, der zwischen $P = 0,05$ und $P = 0,01$ liegt, dann wird der Unterschied als auffällig bezeichnet. Wenn der Quotient größer ist als der entsprechende F-Wert der F-Verteilung und die Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,01$ ist, dann kann gesagt werden, daß die Mittelwerte der Faktoren sicher unterschiedlich sind (CAVALLI-SFORZA, 10). Ein Beispiel möge das eben beschriebene deutlich machen: In unserer Versuchsanordnung prüften wir unabhängig voneinander die Faktoren Versuchspersonen, Geschlecht, Adrenalin, und Lokalanaesthetika. Der Faktor 3 (ohne - mit Adrenalin) prüft nur die Frage, ob Adrenalin eine Wirkung zeigt, die Lokalanaesthetika werden dabei außer acht gelassen. Bei allen Kriterien der Versuchsreihe stellten sich selbstverständlich Unterschiede in der Wirkungsdauer bei Zusatz oder Weglassen von Adrenalin ein. Bei dem Faktor 4 (Marcain - Mepivacain) wurde geprüft, ob ein Unterschied in der Wirkungsdauer der Lokalanaesthetika besteht, unabhängig von Adrenalin. Auch diese Frage brachte in allen 4 Kriterien deutliche Unterschiede. Zusätzlich prüften wir die Wechselwirkung zwischen Faktor 3 und Faktor 4 (34) (Anhang I - IV), also die Wechselwirkung zwischen Lokalanaesthetika mit und

ohne Adrenalinzusatz. Dabei erfahren wir, ob sich Mepivacain mit und ohne Adrenalin ebenso verhält Marcain mit und ohne Adrenalin.

2. Beurteilung der Faktoren:

Wir prüften folgende Fragen auf statistisch gesicherte Unterschiede:

- a) Besteht ein Unterschied in den Versuchsergebnissen zwischen den Geschlechtern (Faktor 1)?
Bei der Prüfung aller 4 Kriterien (Analgesie, Sistieren der Schweißsekretion, Ausfall der Motorik und Temperaturunterschiede) ergab sich, daß keine Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Geschlechter bestehen (Anhang I - IX).
- b) Besteht ein Unterschied zwischen den Mittelwerten der Versuchspersonen innerhalb der Geschlechter (Faktor 2 (1))?
Dieser Faktor kennzeichnet die Varianz zwischen den Versuchspersonen, d. h., den durch die verschiedenen Versuchspersonen bedingten Versuchsfehler. Die Ergebnisse zeigen, daß diese Varianz nicht gesichert größer ist als die Restvarianz, die Wirksamkeit der Lokalanaesthetika zeigt bei den verschiedenen Versuchspersonen keine wesentlichen Unterschiede. Aus diesem Grunde könnte man den Faktor Versuchsperson vernachlässigen (Anhang I - IV).
- c) Besteht ein Unterschied bei den Mittelwerten der Wirkungs-
dauer mit und ohne Adrenalin-Zusatz (Faktor 3)?
F ist in diesem Falle größer als der entsprechende Tabellenwert, die Irrtumswahrscheinlichkeit P ist hier $P < 0,001$. Das bedeutet, daß diese Varianz gesichert größer ist als die Restvarianz. Adrenalin beeinflusst demnach die Wirkungs-
dauer von Lokalanaesthetika (Anhang I - IV). Bei unseren Versuchen kam^{en} wir zu folgenden Resultaten:

Die Analgesiedauer betrug bei Marcain 0,25 % mit Adrenalin 1 : 200 000 451 Min., der Ausfall der Motorik dauerte 379 Min., die Schweißsekretion war 348 Min. blockiert und der Unterschied zwischen den Temperaturen des 2. und 5. Fingers hielt 512 Min. an. Dagegen ergaben sich bei Mepivacain 1 % mit Adrenalin 1 : 200 000 Werte, die deutlich unter denen des Marcain lagen. Die Analgesiedauer betrug 147 Min., der Ausfall der Motorik war 167 Min., die Schweißsekretion sistierte 118 Min. und die Temperaturdifferenz hielt 217 Min. an. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse ist aus der folgenden Tabelle zu entnehmen.

	Mepivacain 1 %	Mepivacain 1 % + Adr. 1 : 200 000	Marcain 0,25 %	Marcain 0,25 % + Adr. 1 : 200 000
Schweißsekretion (Sistieren)	48	118	211	348
Analgesie	59	147	224	451
Motorik (Ausfall)	68	167	277	379
Temperaturer- höhung	112	217	312	512

Tabelle 8: Mittelwerte der Versuchsergebnisse (in Min) von 12 Versuchspersonen von Marcain und Mepivacain

- d) Besteht ein Unterschied in den Versuchsergebnissen zwischen Mepivacain und Marcain (Faktor 4)?

Der Quotient war hier größer als der entsprechende Tabellenwert und $P < 0,001$. Damit ist das Stichprobenmaterial in sich nicht homogen, es bestehen Unterschiede zwischen den Mittelwerten. Das ist aus den folgenden Ergebnissen ersichtlich (Anhang I - IV) :

Die Dauer der Analgesie betrug bei Mepivacain 1 % 59 Min., die Motorik war 68 Min. aufgehoben, die Blockade der Schweißsekretion dauerte 48 Min. und die Temperaturdifferenzen waren 112 Min. festzustellen. Dagegen lag die Analgesie-

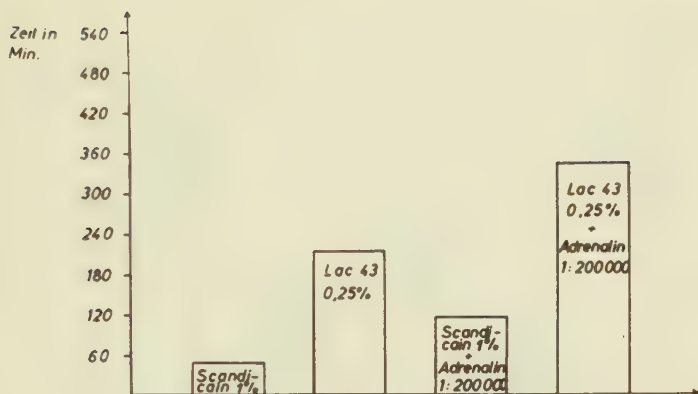


Abb. 10: Mittelwerte (12 Versuchspersonen) des Sistierens der Schweißsekretion nach bilateraler Ulnarisblockade am Handgelenk.

Lac 43 = Marcain, Scandicain = Mepivacain.

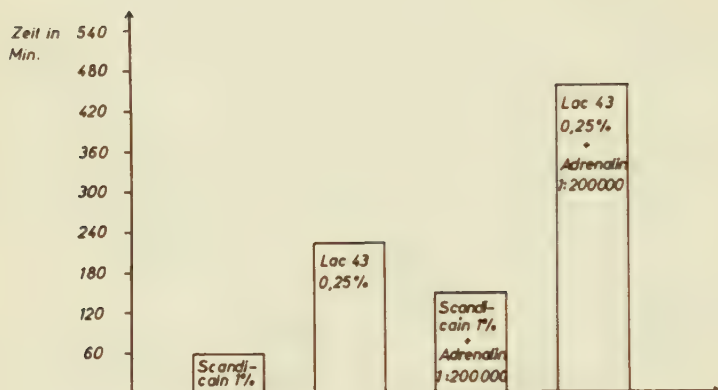


Abb. 11: Mittelwerte der kompletten Analgesie-
dauer von 12 Versuchspersonen nach
bilateraler Ulnarisblockade.

Lac 43 = Marcain, Scandicain = Mepivacain.

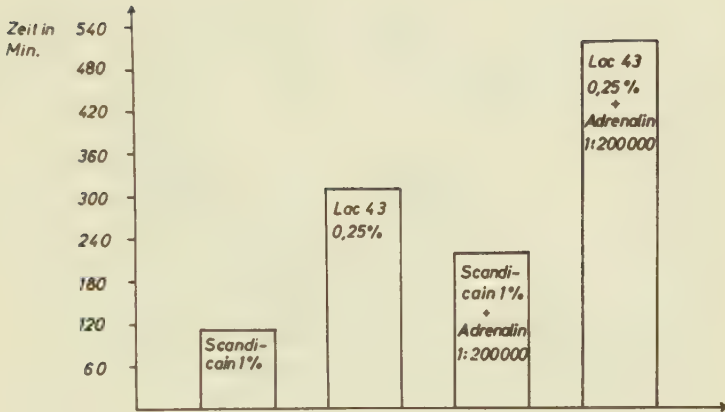


Abb. 12: Mittelwerte von 12 Versuchspersonen der Dauer der Temperaturerhöhung (Differenz: $1,5^{\circ}\text{C}$) nach bilateraler Ulnarisblockade.

Lac 43 = Marcain, Scandicain = Mepivacain.

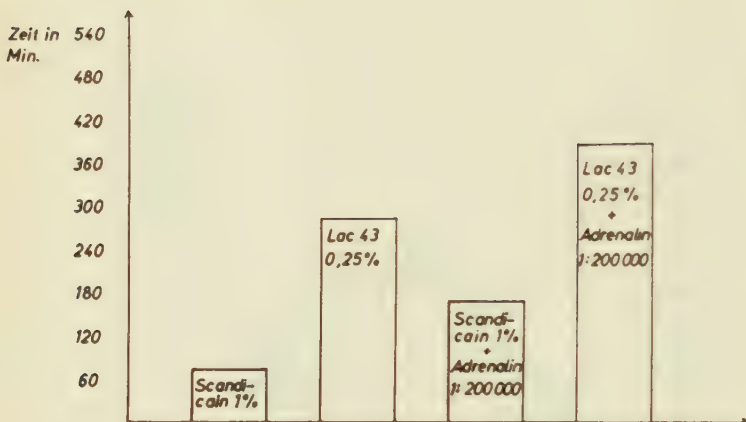


Abb. 13: Mittelwerte von 12 Versuchspersonen des Ausfalles der groben Kraft (Motorik) nach bilateraler Ulnarisblockade am Handgelenk.

Lac 43 = Marcain, Scandicain = Mepivacain.

dauer von Marcain 0,25 % wesentlich höher, 224 Min., der Ausfall der Motorik dauerte 277 Min., die Schweißsekretion war 211 Min. blockiert und die Dauer der Temperaturdifferenz betrug 212 Min. (Tabelle 8 u. Abb. 10 - 13).

3. Beurteilung der Wechselwirkungen

Neben den Einflußfaktoren konnten wir noch folgende Wechselwirkungen beurteilen und interpretieren:

a) Wechselwirkung/ Geschlecht - Adrenalin (WSW 13)(Anhang I - IV).

Interpretation: Ist die Wirksamkeit von Adrenalin bei beiden Geschlechtern gleich?

Bei der Prüfung des F-Testes ergab sich hinsichtlich der Temperaturdifferenz für F ein größerer Wert als der entsprechende Tabellenwert ($P < 0,001$). Das besagt, daß Adrenalin unterschiedlich auf die Dauer der Temperaturerhöhung bei männlichen und weiblichen Versuchspersonen wirkt. Aus unseren Werten ergibt sich eindeutig, daß die Wirksamkeit von Adrenalin in Verbindung mit Lokalanaesthetika bei männlichen Versuchspersonen wesentlich größer ist (Tab. 9). Für die Analgesie der Aufhebung der groben Kraft und der Blockade der Schweißsekretion ergaben sich Werte, die die gleiche Tendenz zeigten.

	w e i b l i c h			m ä n n l i c h		
	ohne Adrenalin	mit Adrenalin	Zeit- diff.	ohne Adrenalin	mit Adr.	Zeit- diff.
Schweißsekr. (Sistieren)	119	195	76	87	210	123
Analgesie	132	237	105	101	279	178
Motorik (Ausfall)	158	238	80	119	266	147
Temperatur- erhöhung	220	300	80	159	368	209

Tab. 9: Wirkungsdauer(in Min.) mit Adrenalinzusatz bei weiblichen und männlichen Versuchspersonen.

- b) Wechselwirkung: Geschlecht - Lokalanaesthetika
(WSW 14) (Anhang I - IV).

Interpretation: Ist die Wirksamkeit der Lokalanaesthetika bei beiden Geschlechtern gleich?

Der Quotient F ergibt einen entsprechenden Wert der F-Verteilung mit einem $P = 0,05$. Demzufolge ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen. Die Wirksamkeit der Lokalanaesthetika Mepivacain und Marcain ist bei männlichen und weiblichen Personen gleich.

- c) Das Gleiche gilt für die Wechselwirkung: Versuchsperson- Adrenalin (WSW 23 (1)) (Anhang I - IV), d.h.: Ist die Wirksamkeit von Adrenalin bei den Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes gleich? Bei der Prüfung aller vier Funktionsänderungen nach der Blockade konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

- d) Ebenso besteht für die Wechselwirkung Versuchsperson innerhalb des Geschlechtes - Lokalanaesthetika (WSW 24 (1)) (Anhang I - IV) mit der Interpretation: Ist die Wirksamkeit der Lokalanaesthetika bei den Versuchspersonen innerhalb der Geschlechter gleich? - kein signifikanter Unterschied.

- e) Wechselwirkung: Adrenalin - Lokalanaesthetika
(WSW 34) (Anhang I - IV)

Interpretation: Ist die Wirksamkeit von Adrenalin in Verbindung mit den Lokalanaesthetika gleich?

Bei der Prüfung der entsprechenden Kriterien ergab sich für die Motorik ein F-Wert mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,025$; damit kann der Unterschied als auffällig bezeichnet werden. In Übereinstimmung damit fanden wir für die Analgesiedauer, die Schweißsekretion und die Temperaturdifferenz Werte, die die gleiche Tendenz aufwiesen (Tabelle 10). Bei einem Vergleich der Blockadedauer der beiden Lokalanaesthetika hinsichtlich des Adrenalineffektes ist der Einfluß des Adrenalin bei Marcain geringer. Da

Marcain eine sehr lange Wirkungsdauer hat ist anzunehmen, daß Adrenalin früher als Marcain abgebaut und damit pharmakologisch unwirksam wird.

	Mepiv. 1 %	Mepiv. 1 % + Adren.	Diff.	Rela- tion	Marc. 0,25 %	Marc. 0,25 % + Adren.	Diff.	Rela- tion
Schweißsekr. (Sistieren)	48	118	70	1:2,4	211	348	137	1:1,6
Analgesie	59	147	88	1:2,4	224	451	227	1:2,0
Motorik (Ausfall)	68	167	99	1:2,4	277	379	102	1:1,3
Temperatur- erhöhung	112	217	105	1:1,9	312	512	200	1:1,6

Tab. 10: Einfluß des Adrenalin auf die Wirkungsdauer
(in Min.) von Marcain und Mepivacain

Bei der Prüfung der Werte, die wir für die Latenzzeit (die Zeit von der Injektion bis zum Ausfall der einzelnen Funktionen) der Analgesie und Schweißsekretion bekamen, fanden wir beide Male $P > 0,01$, d.h. es besteht ein Unterschied zwischen den Mittelwerten der Latenzzeit für Marcain und Mepivacain (Anhang VII u. VIII). Die Zeit bis zum Wirkungseintritt ist für Marcain ohne Adrenalinzusatz am längsten. Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Versuchspersonen ergaben sich nicht.

Medikamente	Latenzzeit für:	
	Analgesie	Schweißsekretion
Mepivacain 1 %	14	12
Marcain 0,25 %	25	21
Mepivacain 1 % + Adr. 1 : 200 000	12	13
Marcain 0,25 % + Adrenalin 1 : 200 000	18	17

Tab. 11: Mittelwerte der Latenzzeit (in Min.) für
Marcain und Mepivacain.

Für die Regressionszeit (die Zeit von der ersten Schmerzperzeption bis zur vollständigen Restitution der Schmerzempfindung) bekamen wir folgende Werte:

Medikamente	Regressionszeit
Mepivacain 1 %	20
Marcain 0,25 %	26
Mepivacain 1 % + Adrenalin 1 : 200 000	22
Marcain 0,25 % + Adrenalin 1 : 200 000	30

Tab. 12: Mittelwerte der Regressionszeit (in Min.) für Marcain und Mepivacain.

Bei der Prüfung, ob die Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten als gesichert anzusehen sind, fanden wir $P < 0,01$ (Anhang IX). Damit ist der Unterschied hinsichtlich der Regressionszeit von Mepivacain und Marcain gesichert.

VIII. Diskussion

Die vergleichenden Untersuchungen von Mepivacain 1 % und Marcain 0,25 % mit und ohne Adrenalinzusatz ergaben, daß ein statistisch gesicherter Unterschied hinsichtlich der Wirkungsdauer der beiden Lokalanaesthetika besteht. Aufgrund der von uns erzielten Ergebnisse darf gesagt werden, daß im Marcain ein Lokalanaesthetikum zur Verfügung steht, welches sich durch seine besonders lange Wirkungszeit auszeichnet. Für die Klinik scheint es eine wesentliche Bereicherung sowohl zur therapeutischen Blockadebehandlung als auch als Langzeitlokalanaesthetikum zu sein. Unser Langzeitlokalanaesthetikum (NOLTE, 50) soll eine durch einmalige Injektion

erreichte Anaesthetie verstanden werden, die sich durch ihre Wirkungsdauer deutlich von der normalen Lokalanästhetie unterscheidet. Zur Langzeitlokalanästhetie soll weder die Dauerperiduralanästhetie noch die "chemische Resektion" von Nerven durch Äthylalkohol gerechnet werden.

Marcain ist ohne Adrenalinzusatz ungefähr vier mal länger wirksam als die entsprechende Konzentration von Mepivacain. Dieses entspricht bei der Analgesie einer Zeitdifferenz von 165 Min., einem längeren Motorikausfall von 209 Min. Die Temperaturdifferenz ist bei Marcain 200 Min. länger feststellbar und der Unterschied in der Blockade der Schweißsekretion beträgt 163 Min. Bei unseren Ergebnissen war die Relation zwischen Mepivacain mit Adrenalin und Marcain mit Adrenalin wie 1 : 2,6; also nicht mehr so ausgeprägt wie ohne Vasokonstriktorzusatz. (Tab. 13).

Mepiv.1 %	Mepiv.1 %:	Marc.0,25 %	Mepiv.1 %
: Marc.0,25 % + Adr.	+ Adr.	+ Adr.:	Marc.0,25 %

Schweißsekr. (Sistieren)	1 : 4,3	1 : 2,9	1 : 1,7
Analgesie	1 : 3,8	1 : 3,0	1 : 1,5
Motorik (Ausfall)	1 : 4,0	1 : 2,3	1 : 1,6
Temperatur- erhöhung	1 : 2,9	1 : 2,3	1 : 1,4

Tab.13: Relation der Wirkungsdauer von Mepivacain und Marcain.

Trotz der geringeren Verhältniszahl war der Unterschied zwischen beiden Medikamenten mit Adrenalinzusatz in den Absolutzahlen sehr groß. Er betrug bei der Analgesie 304 Min. bei dem Ausfall der Motorik war die Differenz-

212 Min., der Temperaturunterschied war bei Marcain mit Adrenalinzusatz 295 Min. länger zu registrieren als bei Mepivacain mit Adrenalinzusatz und die Blockade der Schweißsekretion hielt 230 Min. länger an.

Selbst beim Vergleich von Mepivacain mit Adrenalin und Marcain ohne Vasokonstriktorzusatz war die Wirkungsdauer von Marcain noch um das 1,5-fache länger (Tabelle 13). Der Unterschied in der Analgesiedauer betrug noch 77 Min., im Ausfall der Motorik 110 Min., in der Temperaturdifferenz 95 Min. und beim Sistieren der Schweißsekretion 93 Min. Auffallend war die gleichbleibende zeitliche Reihenfolge des Wiedereinsetzens der verschiedenen sensiblen, motorischen und vegetativen Funktionen. Es kam zuerst zum Wiedereintreten der Schweißsekretion, dann zur Algesie, schließlich zum Wiedereinsetzen der Motorik und als letztes glichen sich die Temperaturdifferenzen aus.

Die Dauer der Temperaturunterschiede zwischen dem blockierten 5. Finger und dem nichtblockierten 2. Finger war von allen untersuchten Kriterien am längsten. Schon nach der ersten Messung waren Temperaturerhöhungen am blockierten Finger festzustellen. Bei Mepivacain waren die geringsten Unterschiede zu messen, die auch durch den Zusatz von Adrenalin nicht erhöht (max. Unterschied 8°C), sondern nur verlängert wurden (Abb. 14). Der Temperaturanstieg nach der Blockade mit Marcain war höher. Wir konnten Temperaturunterschiede bis zu 12° messen, die einem gesicherten Unterschied zu Mepivacain entsprechen ($P < 0,001$, Faktor 4, Anhang V/VI). Besonders deutlich war der Einfluß von Adrenalin in der Kombination mit Marcain. Bei Adrenalinzusatz war der höchste Temperaturanstieg zu registrieren, der auch am längsten anhielt. Bei einer Aufzeichnung der Temperaturunterschiede über die Dauer von 300 Min. (Abb. 14) fällt am Verlauf der Kurven auf, daß keine Parallelität zwischen Marcain und Mepivacain besteht. (Anhang V/VI, WSW 45).

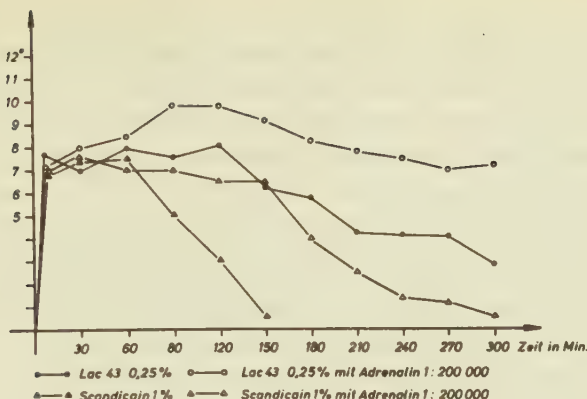


Abb. 14: Mittelwerte (12 Versuchspersonen) der relativen Temperaturdifferenzen von 0 - 300 Min. nach bilateraler Ulnarisblockade (gemessen am blockierten 5. Finger und am nicht blockierten 2. Finger der gleichen Hand).

Lac 43 = Marcain, Scandicain = Mepivacain.

Bei einer Beurteilung des Einflusses von Adrenalin auf die Temperaturerhöhungen ist festzustellen, daß durch Adrenalinzusatz die Temperaturdifferenz sicher verlängert ist (Anhang IV, Faktor 3), daß aber die Erhöhung der Temperaturen durch Adrenalin sowohl bei Marcain als auch bei Mepivacain zwar zu registrieren, aber nicht als sicher zu bezeichnen ist (Anhang V/VI, Faktor 3). Außerdem ist ein deutlicher Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Versuchspersonen hinsichtlich der Ansprechbarkeit auf Adrenalin festzustellen (Anhang V/VI, WSW 13). Bei Männern konnten wir die Temperaturerhöhung bei Mepivacain und Adrenalin 1 Std. und 20 Min. und bei Marcain mit Adrenalin 3 Std. und 30 Min. länger messen als bei weiblichen Versuchspersonen. Aufgrund der von uns erzielten Ergebnisse

dürfte Marcain besonders zur therapeutischen Blockadebehandlung geeignet sein. Wie aus Versuchen an rein vegetativen Nerven hervorgeht (BOLCH, 8), konnten auch da deutliche Temperaturerhöhungen und Vasodilatation nach paravertebraler Sympathicusblockade mit Marcain 0,25 % festgestellt werden.

Bei einem Vergleich der Mittelwerte der Abnahme der groben Kraft konnte bei allen Lokalanaesthetika ein völliger Ausfall der Motorik festgestellt werden. Die grobe Kraft nahm bei Mepivacain schneller ab als bei Marcain, sie erreichte aber auch schneller den Ausgangswert. Bei Marcain hielt die Blockade der Motorik wesentlich länger an, besonders ausgeprägt war es mit Adrenalinzusatz (Abb. 15).

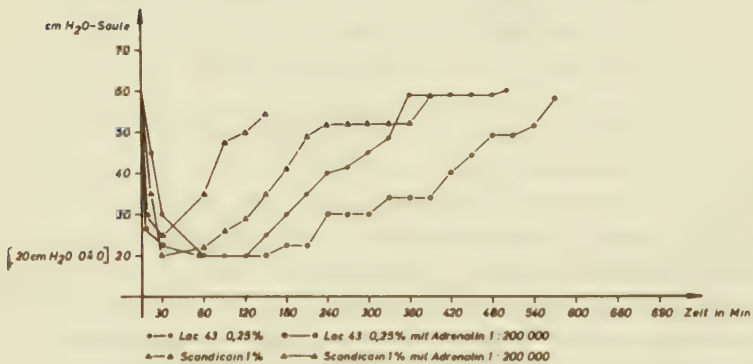


Abb. 15: Mittelwerte (12 Versuchspersonen) der Abnahme und des Wiederanstieges der groben Kraft nach bilateraler Ulnarisblockade.

Lac 43 = Marcain, Scandicain = Mepivacain.

Bei einem Vergleich der Methoden zur Prüfung der Schweißsekretion, einmal mit Ninhydrin und das andere Mal mit Bromcresolgrün konnten wir im Versuchsprotokoll keine groben zeitlichen Unterschiede feststellen. Uns scheinen beide Methoden geeignet, zur Prüfung des Wiedereinsetzens der Schweißsekretion benutzt zu werden. Dabei halten wir das Auftragen des jeweiligen Indikators direkt auf die Haut für methodisch einfacher. Das Einsetzen der Schweißsekretion kann dabei genau festgestellt werden. Die Gefahr des Übertragens der Farbstoffe von der Haut auf das indikator-getränkte Papier bei der Abdruckmethode wird außerdem ausgeschaltet.

Um zu sicheren objektiven Ergebnissen bei der Prüfung von Lokalanaesthetika zu kommen, sehen wir es als notwendig an, neben den konventionellen Techniken (z.B. Nadelstichmethode) auch objektive Test's durchzuführen. Wir konnten bei unseren Versuchen durch die Prüfung der Motorik und der Schweißsekretion die Analgesiedauer bestätigen. Die Kontrolle der Temperatur gegenüber einer nichtblockierten Stelle bringt zwar Aufschluß über die Vollständigkeit einer Blockade, für die zeitliche Beurteilung der Blockadedauer scheint die Temperaturkontrolle dagegen zu Werten zu führen, die für die Analgesiedauer zu lang sind. Nach der vollständigen Regression der Schmerzempfindung waren die Temperaturerhöhungen bei Mepivacain 1 % 33 Min., bei Mepivacain mit Adrenalin 48 Min., bei Marcain 0,25 % 62 Min. und bei Marcain mit Adrenalin-zusatz 32 Min. länger zu messen. Für die längere Temperaturerhöhung im blockierten Bereich scheinen mehrere Faktoren bedeutungsvoll zu sein. Durch die Vasodilatation findet zwar eine maximale Wärmeleitung und Wärmestrahlung statt, andererseits wird durch die Vasodilatation vermehrt arterielles Blut an die Oberfläche der Haut herangeführt, was den Temperaturausgleich beeinflusst. Nach FOX und HILTON (23,24) und

CERLETTI und STÜRMER (11) soll durch die Tätigkeit der Schweißdrüsen Bradykinin aus inaktiven Vorstufen gebildet werden. Dieses Enzym bewirkt eine örtliche Durchblutungsvergrößerung bedingt durch Vasodilatation. Erst wenn Bradykinin physiologisch inaktiviert ist, können sich die Temperaturunterschiede zurückbilden.

Erste Untersuchungsergebnisse über Marcain liegen von TELIVUO (65, 1963), WIDMAN (67, 1964), AIRAKSINEN (3, 1965), ALBERT (1, 1965), DHUNER (13, 1965), LÖFSTROM (1, 1965), und FELDMANN (17, 1966) vor.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit unseren Werten ist nur zum Teil möglich, da unterschiedliche Versuche durchgeführt wurden, z.B. wurden Blockaden nach Thorakotomie ausgewertet. Außerdem wurde die Wirkungs-
dauer nicht an jungen, gefäßgesunden Menschen bestimmt, so daß mit pathologischen Reaktionen und anderen Ergebnissen gerechnet werden muß. Weiterhin wurden höhere Konzentrationen und höhere Adrenalinzusätze verwendet.

Die Ergebnisse von ALBERT und LÖFSTRÖM (1) und von WIDMAN (67) können mit unseren verglichen werden, da hier annähernd gleiche Versuchsbedingungen vorliegen. Lediglich die injizierte Menge ist unterschiedlich, die oben genannten Autoren führten die Ulnarisblockade mit 1 ml durch, wir injizierten 2 ml. Bei einem Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von WIDMAN konnten wir feststellen, daß die Analgesiedauer bei Marcain 0,25 % mit Adrenalin 1 : 250 000 etwa unseren Ergebnissen entspricht, lediglich die Schweißsekretion ist bei WIDMAN länger blockiert. WIDMAN erreichte bei Marcain 0,25 % ohne Vasokonstriktorzusatz nur in 50 % der Fälle einen vollständigen Block des N. ulnaris, wir hatten bei der Verwendung der gleichen Konzentration keine Versagerquote zu verzeichnen. Die Ergebnisse von Mepivacain 1 % und Mepivacain 1 % mit Adrenalin lagen bei uns etwas niedriger.

ALBERT und LÖFSTRÖM (1) untersuchten die Analgesie und den Ausfall der Motorik. Beim Vergleich der Werte für die Analgesie liegen die Zeiten für Mepivacain mit und ohne Adrenalin höher als bei uns. Dagegen fanden beide Autoren für Marcain 0,25 % mit Adrenalin geringere Werte als wir. Bei diesem Vergleich ist zu berücksichtigen, daß wir nur die komplette Analgesie gemessen haben, während in den entsprechenden Zeiten der oben genannten Autoren die Latenzzeit inbegriffen ist. Das Gleiche gilt für die Werte der Motorik.

IX. Zusammenfassung

Im doppelten Blindversuch an 6 männlichen und 6 weiblichen gesunden Versuchspersonen grenzten wir die Wirkungsdauer des bekannten Mepivacain gegen das unbekannte Marcain mit und ohne Adrenalinzusatz 1 : 200 000 ab. Als Testmethode wählten wir die Blockade des N. ulnaris am Handgelenk und kontrollierten: den Ausfall der Schweißsekretion, die Analgesie, die Blockade der Motorik und den Temperaturanstieg. Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Es wurde bei allen 12 Versuchspersonen mit den vier Medikamenten eine vollständige Blockade des N. ulnaris erzielt. Bei allen Versuchspersonen kam es nach der Blockade zur vollständigen Regression.
2. Marcain hat eine auffallend lange Wirkungsdauer, wobei die Mittelwerte der Blockadedauer von Marcain 0,25 % mit Adrenalin 1 : 200 000 am größten sind (7 1/2 Stunden), dann folgt Marcain 0,25 % (3 3/4 Stunden), weiter Mepivacain 1 % mit Adrenalin (2 1/2 Stunden) und schließlich Mepivacain 1 % (1 Stunde).
3. Marcain wirkt viermal länger als Mepivacain, mit Adrenalinzusatz ist das Verhältnis 1 : 2,6.
4. Männliche und weibliche Versuchspersonen sprechen auf beide Lokalanaesthetika gleich an. Es bestehen jedoch Unterschiede in der Wirksamkeit von Mepivacain und Marcain in Verbindung mit Adrenalin zwischen männlichen und weiblichen Versuchspersonen. Bei Männern ist die Wirkung von Adrenalin ausgeprägter. Die durchschnittliche Verlängerung der Wirkungszeit bei Adrenalinzusatz beträgt bei Frauen 85 Min., bei Männern 164 Min.
5. Durch den Zusatz von Adrenalin konnte bei Männern eine um zwei Stunden längere Erhöhung der Temperatur der blockierten Hand gemessen werden als bei den weiblichen Versuchspersonen.
6. Der Adrenalineffekt ist bei Marcain hinsichtlich der Wirkungsdauer nicht so stark ausgeprägt (Relation 1 : 1,6) wie bei Mepivacain (Relation 1 : 2,4).

7. Durch die Prüfung aller Faseranteile des N. ulnaris konnten wir objektive Aussagen machen. Jedoch scheint die Messung der Temperaturdifferenz nur ein Kriterium für die Vollständigkeit des Blocks zu sein und nicht für die Dauer der Anaesthetie.

8. Alle Ergebnisse sind statistisch gesichert.

1. Albért, J. und Löfström, B.: Bilateral ulnar nerv blocks for the evalation of lokal anaesthetic agents. Acta anaesthesiol. Scandinav. 9, I - 12 (1965)
2. Albért, J. und Löfström, B.: Bilateral ulnar nerv blocks for the evaluation of lofal anaesthetic agents. Acta anaesthesiol. Scandinav. 5, 99 - 105 (1961)
3. Airaksinen: Interne Mitteilungen
4. Blanke, K. und Thorey, W.: Untersuchungen über das neue Lokalanaestheticum Xylocain. Anaesthesist 3, 122 - 125 (1954)
5. Bloch, B., Pinkus, F. und Spalteholz, W.: Anatomie der Hand. Berlin 1927, S. 388 - 389
6. Bonica, J.: Clinical investigation of local anaesthetics. Anaesthesiology, 18, 110 - 125 (1957)
7. Bonica, J.: Management of pain. Philadelphia 1953, Lea und Febinger
8. Bolch, H.: Die paravertebrale Blockade des lumbalen Grenzstranges zur objektiven Beurteilung der Wirkungsdauer von Lokalanaesthetica. Diss. 1967, Mainz
9. Braun, H. und Läwen, A.: Die örtliche Betäubung, ihre wissenschaftliche Grundlagen und praktische Anwendung. Leipzig 1951, S. 1 - 14
10. Cavalli-Sforza: Grundbegriffe der Biometrie. Stuttgart 1964
11. Gerletti, A. und Stürmer, E.: Bradykinin, Struktur-aufklärung, Synthese, physiologisch-pharmakologische Grundlagen. Dtsch. med. Wschr. 86, 678 - 693, (1961)
12. Dhuner, K.G.: Clinical experience with marcaine (Iac 43), a new local anaesthetic Acta anaesthesiol. Scandinav. Proceeding I Suppl. XXIII, S. 395 - 401

13. Dhunér, KG., Edshage, S. und Wilhelm, A.: Ninhydrin-test an objectiv methode for testing local anaesthetic drugs. Acta anaesthesiol. Scandinav. 4, 188 - 198 (1960)
14. Dudeck, J.: Korrekter F-Test und Berechnung der Abweichungsquadrate bei gemischten Modellen der Varianzanalyse mit partiell-hierarchischer Anordnung (noch im Druck).
15. af Ekenstam, B., Egner, B. und Pettersen, G.: N-alkyl-pyrrolidine and N-alkylpiperidin carboxyl acid amids. Acta chemica Scandinav. 11, 1183 - 1190 (1957)
16. Eriksson, E. und Gordh, T.: Clinical trials of a new local anaesthetic. Acta anaesthesiol. Scand. 1959 Suppl. II S. 239 - 247.
17. Feldmann, G. und Nordenram, A.: Marcaine in oral surgery. Acta anaesthesiol. Scandinav. Proceedings I 1966, Suppl. XXIII, S. 409 - 413
18. Fiedler, H.P.: Der Schweiß, Editio Cantor, Aulendorf 1955
19. Fischer, G.: Xylocain, das neue Lokalanaesthetikum, eine Spitzenleistung der pharmazeutischen Industrie, Dtsch. Zahnärztl. Ztg. 4, 173 - 175 (1951)
20. Fleckenstein, R.: Die periphere Schmerzauslösung und Schmerzausschaltung, Frankfurt 1950
21. Freudenberg, H.: Grundriss der medizinischen Statistik, Stuttgart 1962, S. 32 - 52.

22. Fleckenstein, A.: Mechanismus von Erregung und Erregungshemmung unter besonderer Berücksichtigung des Novocain.
Anaesthesist, 3, 15 - 17 (1954)
23. Fox, R.H. und Edholm, O.E.: Nervous control of the cutaneous circulation. Brit. Med. Bull. 19, 110 - 114 (1963)
24. Fox, R.H. und Hilton, S.M.: Bradykinin formation in human skin as a factor in heat vasodilatation. J. Physiol. London 142, 219 - 232 (1958)
25. Frey, R., Hügin, W. und Mayrhofer, B.: Lehrbuch der Anaesthesiologie, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1958, S. 233 - 326
26. Frey, R.: Anaesthesie. in: Bauer, K.H. und Stich, R. Lehrbuch der Chirurgie, 16./17. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg, S. 253 - 255
27. Fricke, U.: Erfahrungen mit dem neuen Lokalanaesthetikum Hostacain in der kleinen Chirurgie. Diss. Humboldt-Universität Berlin 1959
28. Goldschneider, M.: Schmerz, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Berlin 1926, S. 181, Band XI/I
29. Gottron, H.A. und Schönfeld, W.: Dermatologie und Venerologie Stuttgart 1962, S. 558 - 559, Band I, Teil I
30. Hellner, H.: Schmerz und Schmerzbekämpfung, Stuttgart 1948
31. Herbring, B.G.: A comparative study of Lac 43, mepivacaine and tetracaine in caudal-anaesthesia. Acta anaesthesiol. Scandinav. 1966, Suppl. XXI, S. 45 - 51

32. Henn, F. und Brattsand, R.: Some pharmacological and toxicological properties of a new long-acting local analgesic, Lac 43, in comparsion with mepivacaine and tetracaine. Acta anaesthesiol. Scandinav. 1966, Suppl. XXI, 9 - 28
33. Hensel, H.: Physiologie der Thermoregulation. in: Monnier, M. Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems, Band II, Stuttgart 1962, S. 269 - 278
34. Hoff, H. und Ossler, G.: Neurologie auf der Grundlage der Physiologie. Wien, Bonn 1957, S. 285 - 286
35. Hollmén, A.: Axillary plexus block - a doubl blind study of 59 cases using mepivacaine and Lac 43. Acta anaesthesiol. Scandinav. 1966, Suppl. XXI 553 - 65
36. de Jong, R.H. und Wagman, I.H.: Physiological mechanisms of peripheral nerve block by local anaesthetics. Anaesthesiology 24, 684 - 727(1963)
37. Killian, H.: Lokalanaestesia und Lokalanaestetika. Stuttgart 1959, S. 28 - 41, 44 - 118
38. Kuschinsky, G.: Pharmakologische Probleme bei der Narkose und Lokalanaestesia, Dtsch. Zahnärztl. Rdsch. 15/16, S. 292 - 293 (1951)
39. Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, Stuttgart 1964, 3. Aufl. S. 258 - 260, 479
40. Koller, S.: Grafische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, Darmstadt 1953, 3. Aufl.

41. Koller, S.: Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse. in: Hoppe-Seyler-Thierfelders Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955, Band II/2, S. 931 - 1036
42. Koller, S.: Statistische Auswertungsmethoden. in: Rauen, H.M. Biochemisches Taschenbuch, II. Teil, 2. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York 1964, S. 959 - 1046
43. Koller, S.: Die Aufgaben der Statistik und Dokumentation in der Medizin. Dtsch. med. Wschr. 88, 1917 - 1924 (1963)
44. Labout, H.: Thermoregulation. in: Monnier, M. Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems. Stuttgart 1962, Band II, S. 292 - 301
45. Loeb, L., Schuppli, R. und Ziegler, G.: Haut und vegetatives Nervensystem inklusive Schweiß- und Talgdrüsen. in: Monnier, M. Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems. Stuttgart 1962, Band II, S. 740 - 751
46. Moberg, E.: Objective methods for determining the functional value of sensibility in the hand. J. Bone and Joint. Surg. 8, 454 - 458 (1958)
47. Möller, K.O.: Pharmakologie, 5. Aufl. Basel und Stuttgart 1962 S. 361 - 370
48. Monnier, M.: Physiologie und Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems. Band I, Stuttgart 1962, S. 61 - 114
49. Nolte, H.: Die Technik der Lokalanästhesie. Berlin, Heidelberg, New York 1966.

50. Nolte, H.: Langzeitlokalanaesthesie, Vortrag im
Mainzer Anaesthesie-Kolloquium am 1.6.1966
51. Pascher, G.: Die wasserlöslichen Bestandteile der
peripheren Hornschicht (Hautoberfläche).
Quantitative Analysen. Arch.klin.exper.
Dermat. 203, 234 - 238 (1956)
52. Pascher, G. und Spier, H.G.: Die wasserlöslichen
Bestandteile der peripheren Hornschicht
(Hautoberfläche).
Quantitative Angaben Arch. klin. exper.
Dermat. 209, 181 - 193 (1959)
53. Pascher, G. und Spier, H.G.: Physiologie der
Hautoberfläche. in: Schüppli, R.
Aktuelle Probleme der Dermatologie.
Basel, New York 1959, S. 1 - 46
54. Ratschow, M.: Angiologie, Stuttgart 1959, S. 230 -
243
55. Rauber, A. und Kopsch, F.: Lehrbuch und Atlas der
Anatomie des Menschen, 2. Band, Stuttgart
1955, S. 508 - 509
56. Rein, H.: Einführung in die Physiologie des Menschen.
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1960,
S. 637 - 640.
57. Riecke, E.: Lehrbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten.
9. Aufl. Stuttgart 1962, S. 36 - 48
58. Rothman, S.: Physiology and Biochemistry of the
skin. University of Chicago Press.
Chicago 1954,
59. Schaefer, H.: Grundprobleme der vegetativen
tonischen Innervation. Acta neuroveget.
Wien 4, 201 - 240, 1952
60. Scheidt, C.: Schmerz und Heilung, Dtsch.Zahnärztl.
Ztg. 16, 866 - 875 (1951)

61. Schoop, W.: Physiologie u. Pathophysiologie der peripheren Durchblutung, S. 86 - 92
in Ratschow, M.: Angiologie, Stuttgart 1959
62. Spalteholz, W.: Blutgefäße der Haut. in: Jandrassohn, J. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Band I, Berlin 1927, S. 388 - 389
63. Speckmann, K.: Über den Schmerz, Dtsch Zahnärztl.Ztg. 16, 855 - 859 (1951)
64. Szakall, A.: Über die Eigenschaften, Herkunft und physiologische Funktionen der die H-Ionenkonzentration bestimmenden Wirkstoffe in der verhornten Epidermis. Arch.klin. exper.Dermat. 201, 331 - 360 (1956)
65. Teliuuo, L.: A new long acting local anaesthetic solution for pain relief after thoracomy.
Ann. chir. Gynaeco. Fenn. 52, 513 - 520 (1963)
66. Warkotsch, B.: Vergleichende Untersuchungen der Wirksamkeit verschiedener Lokalanaesthetika.
Diss.Mainz 1965
67. Widman, B.: Clinical trial of a new local anaesthetic (Iac 43) with the aid of the pin-prick and ninhydrin methods in finger blocks.
Acta anaesthesiol. Scandinav. 8, 219 - 226 (1964)
68. Wohnlich, H.: Der Einfluß der Schweißsekretion auf die Alkalineneutralisationskraft der Haut. Arch. Dermat. 187, 377 - 383 (1948)
69. Zipf, H.F.: Schmerzauslösung und Mechanismus der Lokalanaesthesie in: Killian, H. Lokalanaesthesie und Lokalanaesthetika. Stuttgart 1959, S. 13 - 41.

Im Anhang soll darüber Auskunft gegeben werden, welche Zerlegungen notwendig waren, um mit Hilfe der Varianzanalyse mit partiell-hierarchischer Anordnung zu statistisch gesicherten Ergebnissen zu gelangen.

Erläuterung der Begriffe:

SAQ = Summe aller Abweichungsquadrate
MAQ = mittleres Abweichungsquadrat, $MAQ = SAQ/f$
f = Freiheitsgrad, d.h. Zahl der unabhängigen Werte
F = Prüfwert der angibt, um welchen Faktor die untersuchte Varianz (MAQ) größer ist als die Restvarianz. Der F-Wert wird an Hand der theoretischen F-Verteilung beurteilt. Die Größe des F-Wertes ist abhängig von der Anzahl der Freiheitsgrade in Zähler und Nenner.

Schweißsekretion

Anhang I

	Original	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
<u>Varianz</u>							
1	zwischen den Geschlechtern	1	0,02557	1	0,02557	MAQ ₁ /MAQ ₂ (1)	0,4 -
2 (1)	zwischen Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes	2 + 12	0,61697	10	0,06169	MAQ ₂ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	2,5 -
3	ohne - mit Adrenalin	3	1,09327	1	1,09327	MAQ ₃ /MAQ ₂₃ (1)	57,2 < 0,001
4	Mepivacain - Marcain	4	3,66958	1	3,66958	MAQ ₄ /MAQ ₂₄ (1)	128,6 < 0,001
<u>Wechselwirkung</u>							
13	Geschlecht - Adrenalin	13	0,07309	1	0,07309	MAQ ₁₃ /MAQ ₂₃ (1)	3,9 -
14	Geschlecht - Mepiv. - Marc.	14	0,01723	1	0,01723	MAQ ₁₄ /MAQ ₂₄ (1)	- -
23 (1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Adrenalin	23 + 123	0,19100	10	0,01910	MAQ ₂₃ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	- -
24 (1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Mepiv. - Marc.	24 + 124	0,28524	10	0,02852	MAQ ₂₄ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	1,1 -
34	Adrenalin - Mepiv. - Marc.	34	0,08585	1	0,08585	MAQ ₃₄ /MAQ ₂₃₄ (1)	3,4 -
134		134	0,01242	1	0,01242	MAQ ₁₃₄ /MAQ ₂₃₄ (1)	- -
234 (1)		234 + Residual	0,24961	10	0,02496		
Total			6,31983	47			

	Original	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
<u>Varianz</u>							
1	zwischen den Geschlechtern	1	0,00640	1	0,00640	MAQ ₁ /MAQ ₂ (1)	-
2 (1)	zwischen Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes	2 + 12	0,56340	10	0,05634	MAQ ₂ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	2,04
3	ohne - mit Adrenalin	3	1,44969	1	1,44969	MAQ ₃ /MAQ ₂₃ (1)	84,8 < 0,001
4	Mepivacain - Marcain	4	3,38495	1	3,38495	MAQ ₄ /MAQ ₂₄ (1)	132,5 < 0,001
<u>Wechselwirkung</u>							
13	Geschlecht - Adrenalin	13	0,10345	1	0,10345	MAQ ₁₃ /MAQ ₂₃ (1)	3,4
14	Geschlecht - Mepiv. - Marc.	14	0,00162	1	0,00162	MAQ ₁₄ /MAQ ₂₄ (1)	-
23(1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Adrenalin	23 + 123	0,17092	10	0,01709	MAQ ₂₃ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	-
24 (1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Mepiv. - Marc.	24 + 124	0,25535	10	0,02553	MAQ ₂₄ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	-
34	Adrenalin - Mepiv. - Marc.	34	0,02432	1	0,02432	MAQ ₃₄ /MAQ ₂₃₄ (1)	-
134		134	0,06580	1	0,06580	MAQ ₁₃₄ /MAQ ₂₃₄ (1)	2,3
234(1)		234 + Residual	0,27641	10	0,02764		-
Total		6,30212	47				

	Original	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
<u>Varianz</u>							
1	zwischen den Geschlechtern	1	0,01745	1	0,01745	MAQ ₁ /MAQ ₂ (1)	-
2 (1)	zwischen Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes	2 + 12	0,54172	10	0,05417	MAQ ₂ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	1,75
3	ohne - mit Adrenalin	3	0,82914	1	0,82914	MAQ ₃ /MAQ ₂₃ (1)	43,6
4	Mepivacain - Marcain	4	2,79201	1	2,79201	MAQ ₄ /MAQ ₂₄ (1)	156,9
<u>Wechselwirkung</u>							
13	Geschlecht - Adrenalin	13	0,08010	1	0,09010	MAQ ₁₃ /MAQ ₂₃ (1)	4,7
14	Geschlecht - Mepiv. - Marc.	14	0,01842	1	0,01842	MAQ ₁₄ /MAQ ₂₄ (1)	-
23 (1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Adrenalin	23 + 123	0,19331	10	0,01933	MAQ ₂₃ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	-
24 (1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Mepiv. - Marc.	24 + 124	0,17883	10	0,01788	MAQ ₂₄ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	-
34	Adrenalin - Mepiv. - Marc.	34	0,19278	1	0,19278	MAQ ₃₄ /MAQ ₂₃₄ (1)	6,15
134		134	0,01338	1	0,01338	MAQ ₁₃₄ /MAQ ₂₃₄ (1)	-
234 (1)		234 + Residual	0,3114	10	0,03113		-
<u>Total</u>							
			5,17858	47			

8	Original	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
<u>Varianz</u>							
1	zwischen den Geschlechtern	1	0,00763		MAQ ₁ /MAQ ₂ (1)	-	-
2 (1)	zwischen Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes	2 + 12	0,31404				
3	ohne - mit Adrenalin	3	0,75182	10 0,03140	MAQ ₂ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	1,9	-
4	Mepivacain - Marcain	4	2,00322	1 0,75182	MAQ ₃ /MAQ ₂₃ (1)	98,1	<0,001
				1 2,00322	MAQ ₄ /MAQ ₂₄ (1)	107,3	<0,001
<u>Wechselwirkung</u>							
13	Geschlecht - Adrenalin	13	0,16135	1 0,16135	MAQ ₁₃ /MAQ ₂₃ (1)	21,6	<0,001
14	Geschlecht - Mepiv. - Marc.	14	0,00043	1 0,00043	MAQ ₁₄ /MAQ ₂₄ (1)	-	-
23 (1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Adrenalin	23 + 123	0,07668				
24 (1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Mepiv. - Marc.	24 + 124	0,18663	10 0,00766	MAQ ₂₃ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	-	-
34	Adrenalin - Mepiv. - Marc.	34	0,01473	10 0,01866	MAQ ₂₄ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	1,11	-
134		134	0,02478	1 0,01473	MAQ ₃₄ /MAQ ₂₃₄ (1)	-	-
234 (1)		234 + Residual	0,16753	1 0,02478	MAQ ₁₃₄ /MAQ ₂₃₄ (1)	-	-
				10 0,01675			

Total

3,70884

47

Temperaturanstieg

Anhang V

Original	Varianz	SAQ	f	MAQ	Divisor	F	P
1	1	zwischen Geschlechtern	29.502.06	1	29.502.06	MAQ ₂₍₁₎	3,16
1 + 12	2(1)	zwischen VP. innerh. Geschl.	93.433.34	10	9.343.33	MAQ ₂₃₄₅₍₁₎	30,2
3	3	ohne - mit Adrenalin	5.208.32	1	5.208.32	MAQ ₂₃₍₁₎	-
4	4	Mepiv. - Marc.	16.502.07	1	16.502.07	MAQ ₂₄₍₁₎	29,5
5	5	zwischen Zeiten	1.884.37	3	628.12	MAQ ₂₅₍₁₎	-
13	13	WSW-Geschl. - Adrenalin	8.35	1	8.35	MAQ ₂₃₍₁₎	-
14	14	WSW-Geschl. - Marc. - Mepiv.	8.35	1	8.35	MAQ ₂₄₍₁₎	-
15	15	WSW-Geschl. - Zeiten	1.713.56	3	571.18	MAQ ₂₅₍₁₎	-
23+123	23(1)	WSW-VP. - Adrenalin	38.608.32	10	3.860.83	MAQ ₂₃₄₅₍₁₎	12,5
24+124	24(1)	WSW-VP. - Marc. - Mepiv.	5.608.33	10	560.83	MAQ ₂₃₄₅₍₁₎	1,81
25+125	25(1)	WSW-VP. - Zeiten	18.770.82	30	625.69	MAQ ₂₃₄₅₍₁₎	2,02
34	34	WSW-Adrenalin - Marc. - Mepiv.	1.875.00	1	1.875.00	MAQ ₂₃₄₍₁₎	-
35	35	WSW-Adrenalin - Zeiten	5.034.38	3	1.678.13	MAQ ₂₃₅₍₁₎	2,84
45	45	WSW-Marcain-Mepivacain-Zeiten	10.098.96	3	3.366.32	MAQ ₂₄₅₍₁₎	13,3
							< 0,001

-Fortsetzung-

Temperaturanstieg

-Fortsetzung-
Anhang VI

Original	Varianz	SAQ	f	MAQ	Divisor	F	P
134	134	208.32	1	208.32	MAQ ₂₃₄₍₁₎	-	-
135	135	2.723.94	3	907.98	MAQ ₂₃₅₍₁₎	1,5	-
145	145	182.28	3	60.76	MAQ ₂₄₅₍₁₎	-	-
234+1234	234(1)	14.829.16	10	1.482.92	MAQ ₂₃₄₅₍₁₎	4,8	<0,01
235+1235	235(1)	17.779.14	30	592.64		1,9	-
245+1245	245(1)	7.662.48	30	255.42			
345	345	1.142.70	3	380.90			
1345	1345	1.482.30	3	494.10			
2345+2345	1345(1)	9.274.96	30	309.16			

283.541.41 191

	Original	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
<u>Varianz</u>							
1	zwischen den Geschlechtern	1	0,01806	1	0,01806	MAQ ₁ /MAQ ₂ (1)	0,2 -
2 (1)	zwischen Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes	2 + 12	0,92371	10	0,09237	MAQ ₂ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	1,82 -
3	ohne - mit Adrenalin	3	0,00226	1	0,00226	MAQ ₃ /MAQ ₂₃ (1)	- -
4	Mepivacain - Marcain	4	0,37410	1	0,37410	MAQ ₄ /MAQ ₂₄ (1)	5,49 > 0,01
<u>Wechselwirkung</u>							
13	Geschlecht - Adrenalin	13	0,06214	1	0,06214	MAQ ₁₃ /MAQ ₂₃ (1)	1,6 -
14	Geschlecht - Mepiv. - Marc.	14	0,00155	1	0,00155	MAQ ₁₄ /MAQ ₂₄ (1)	- -
23 (1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Adrenalin	23 + 1230,37936		10	0,03793	MAQ ₂₃ (1)/MAQ ₂₃₄ (1)	0,5 -
24 (1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Mepiv. - Marc.	24 + 124	0,68022	10	0,06802	MAQ ₂₄ (1)/MAQ ₂₃ (1)	1,3 -
34	Adrenalin - Mepiv. - Marc.	34	0,04897	1	0,04897	MAQ ₃₄ /MAQ ₂₃₄ (1)	0,9 -
134		134	0,12316	1	0,12316	MAQ ₁₃₄ /MAQ ₂₃ (1)	2,4 -
234 (1)		234 + Residual	0,50588	10	0,05058		
Total		2,91941	47				

Regressionszeit

Anhang IX

	Original	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
<u>Varianz</u>							
1	zwischen den Geschlechtern	1	0,00755	1	0,00755	MAQ ₁ /MAQ ₂₍₁₎	-
2 (1)	zwischen Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes	2 + 12	0,19800	10	0,01980	MAQ ₂₍₁₎ /MAQ ₂₃₄₍₁₎	3,61 > 0,01
3	ohne - mit Adrenalin	3	0,03556	1	0,03556	MAQ ₃ /MAQ ₂₃₍₁₎	9,5 = 0,01
4	Mepivacain - Marcain	4	0,15358	1	0,15358	MAQ ₄ /MAQ ₂₄₍₁₎	13,48 < 0,01
<u>Wechselwirkung</u>							
13	Geschlecht - Adrenalin	13	0,01897	1	0,01897	MAQ ₁₃ /MAQ ₂₃₍₁₎	5,09 > 0,05
14	Geschlecht - Mepiv. - Marc.	14	0,00130	1	0,00130	MAQ ₁₄ /MAQ ₂₄₍₁₎	-
23 (1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Adrenalin	23 + 123	0,03730	10	0,00373	MAQ ₂₃₍₁₎ /MAQ ₂₃₄₍₁₎	-
24 (1)	Versuchspersonen innerhalb des Geschlechtes - Mepiv. - Marc.	24 + 124	0,11397	10	0,01139	MAQ ₂₄₍₁₎ /MAQ ₂₃₄₍₁₎	2,08 -
34	Adrenalin - Mepiv. - Marc.	34	0,00130	1	0,00130	MAQ ₃₄ /MAQ ₂₃₄₍₁₎	-
134		134	0,03556	1	0,03556	MAQ ₁₃₄ /MAQ ₂₃₄₍₁₎	6,46 -
234 (1)	Residual	234 + Residual	0,05497	10	0,00543		
Total			0,65806	47			

Herrn Professor Dr. R. Frey und Herrn Oberarzt Dr. H. Nolte möchte ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Hinweise bei der Ausführung meiner Arbeit vielmals danken.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. Dudeck meinen Dank für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung aussprechen.

LEBENS LAUF

Als Tochter des Beamten Kurt BRADE und dessen Ehefrau Magdalene Brade geb. Pansa wurde ich, Rosemarie Magdalene Brade, am 30.5.1936 in Kamenz/Sachsen geboren. Meine Kindheit verbrachte ich in Gersdorf bei Kamenz, wo ich auch von 1942 - 1950 die Grundschule besuchte. Danach ging ich in die Lessing-Oberschule in Kamenz, wo ich 1954 das Abitur ablegte. Anschließend wollte ich Medizin studieren, wurde aber aus politischen Gründen abgelehnt. Daraufhin besuchte ich von 1954 - 1956 die Medizinische Fachschule Zwickau und wurde Krankenschwester. Nach einjähriger praktischer Tätigkeit im Heinrich-Braun-Krankenhaus Zwickau ging ich an die Medizinische Fachschule Leipzig und ließ mich als Schulschwester ausbilden.

Im Juli 1961 flüchtete ich nach Mainz, wiederholte das Abitur und begann im Wintersemester 1961/62 zunächst als Gasthörer und im Sommersemester 1962 als ordentlich Studierende das Medizinstudium in Mainz. Nach dem Wintersemester 1963/64 bestand ich das Physikum. Am 28. Juli 1967 beendete ich mein Studium mit der ärztlichen Prüfung. Die mündliche Doktorprüfung bestand ich am 2. Dezember 1967.

